Jaime Larry Benchimol
(coordenador)

Febre amarela

A DOENÇA E A VACINA, UMA HISTÓRIA INACABADA

BIO-MANGUINHOS • EDITORA FIOCRUZ

Febre amarela
A DOENÇA E A VACINA, UMA HISTÓRIA INACABADA

Jaime Larry Benchimol
(coordenador)

Febre amarela

A DOENÇA E A VACINA, UMA HISTÓRIA INACABADA

"Marca de vacina e problemas na família, quem não os tem?"

Solrac Siledif

Coordenação geral
Elaboração do texto
Jaime Larry Benchimol

Pesquisa iconográfica e preparação de legendas
Aline Lopes de Lacerda (coordenação)
Marcela Lopes Menequini

Pesquisa de fontes textuais
Textos preliminares
Carlos Fidelis Pontes (coordenação)
Beatriz Fialho
Luiz Octávio Gomes de Sousa
Marcio Magalhães de Andrade
Morgana Barison
Tatiana Bukowitz
Victor Leandro Chaves Gomes

Auxiliares temporários de pesquisa
Martha Nogueira
Mirian de Aragão Silva

Produção de textos complementares
André Luiz Vieira Campos
Cristina M. Oliveira Fonseca
Aline Lopes de Lacerda

Preparação de gráficos e tabelas
Alcides José de Carvalho Carneiro

Infográficos
Alexandre José de Souza Pessoa
Luiz Eduardo de Oliveira

Pesquisa arquitetônica
Renato da Gama-Rosa
Alexandre José de Souza Pessoa

Consultores
Akira Homma
Alberto Romeu Nicolau
Carlos Frota
Hermann G. Schatzmayr
José Fonseca da Cunha
Marcos da Silva Freire
Maria da Luz Fernandes Leal
Maria de Lourdes de Souza Maia
Ricardo Galler
Ricardo Machado
Savitre Gomes de Aguiar
Sérgio Gil Marques dos Santos

Agradecimentos
Adílson de Almeida Júnior
Adriano Campos - Bio-Manguinhos
Alberto Moreira da Rocha
Anna Beatriz de Sá Almeida
Anne Marie Moulin
Begonha Bediaga
Carlos Augusto Grabois Gadelha
Ciro A. de Quadros
Darwin H. Stapleton
Eneo Coelho
Francisco Pinheiro
Gisele Chads
Gisele Corrêa
Guilardo Martins Alves
Henrique Lenzi
Homero Teixeira de Carvalho
Ilana Löwy
Ivo de Azevedo Penna
Ivone Pereira de Sá
Jarbas Barbosa da Silva
João Baptista Risi Júnior
José Gomes Temporão
Luciana L. Benchimol
Luciana Quillet Heyman
Magali Romero Sá
Marcelo Carcanholo
Marcia Atalla Pietro Luongo
Márcia Leite
Márcia Rollenberg
Marcos da Silva Freire
Maria Alice de Azevedo Penna
Maria Angélica Brandão Varella
Maria Marta Saavedra Pinto
Mario Moreira
Mark Harrison
Maureen Malowany
Monika Schatzmayr
Nara Azevedo
Nísia Trindade Lima
Otávio Oliva
Paula Xavier dos Santos
Paulo Roberto Elian dos Santos
Ricardo Galler
Ricardo Lourenço de Oliveira
Selma Duboc
Sérgio Tadeu de Niemeyer Lamarão
Suely Dias
Vera Maria da Costa Califfa
Waldyr Mendes Arcoverde
Zouraide Guerra Antunes Costa

Sumário

3

A vacina

4

Prefácio

Para celebrar o primeiro centenário da Fundação Oswaldo Cruz — criada como Instituto Soroterápico Federal em 25 de maio de 1900 — e os 25 anos do Instituto de Tecnologia de Imunobiológicos/Bio-Manguinhos, criado em 5 de maio de 1976, no bojo da reorganização da Fiocruz, pareceu-nos apropriado e oportuno resgatar a história da produção da vacina contra a febre amarela com a cepa 17DD, atividade que é desenvolvida no *campus* da instituição desde 1937, ininterruptamente. Além disso, a febre amarela esteve umbilicalmente ligada à instituição, desde os seus primórdios, e nos permite reexaminar ensinamentos de Oswaldo Cruz, que tão decisivamente contribuiu para a solução de grandes problemas de saúde pública do país.

Jaime Larry Benchimol, pesquisador da Casa Oswaldo Cruz, já conhecido por outras obras, mostra mais uma vez sua exuberante capacidade de pesquisador da história da medicina. Convém lembrar que Benchimol já publicou um livro sobre a febre amarela na era pré-vacina, intitulado *Dos micróbios aos mosquitos* (1999), onde aborda com sensibilidade e boa percepção essa problemática sanitária no Brasil Império, analisando a influência da enfermidade no cotidiano dos homens que viviam na época e os esforços dos cientistas para subjugá-la. A presente obra de certa forma dá continuidade àquela. É produto de grande dedicação e esforço de Benchimol e de seu grupo de assistentes. Pela profundidade, precisão de dados resgatados, detalhes históricos analisados, constituirá, sem dúvida, referência e leitura obrigatória não somente para os estudiosos da febre amarela, mas, em geral, para todos aqueles interessados em conhecer como foi desenvolvida a vacina, como foram encaminhados os estudos de campo e as estratégias de imunização, qual era o contexto social e político da vacina e das vacinações. Benchimol e seus assistentes estudam os fatos mais marcantes desta complexa epopéia científica e tecnológica que se desenrolou em grande parte em nosso país, e fazem profunda reflexão dos ensinamentos nela contidos.

Analisar o presente e projetar o futuro, de forma a poder servir o país de maneira mais eficiente, é uma responsabilidade de todos.

Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada sistematiza o esforço realizado no país para obter o controle da febre amarela. A obra é extensa e ambiciosa, mas atinge o objetivo de dar a dimensão da complexidade do problema. O primeiro capítulo traz de volta a intensa e bem-sucedida luta de Oswaldo Cruz para erradicar o vetor urbano, o *Aedes aegypti*, enquanto ainda se discutia a etiologia da doença, e o terrível episódio da Revolta da Vacina, quando destemidamente tentou aplicar a lei da obrigatoriedade da vacinação contra a varíola. A lucidez de Oswaldo Cruz revela-se também na implementação de uma política científica e tecnológica que fortalecia as bases da instituição, e no planejamento das famosas expedições científicas pelo interior do país, que contribuíram enormemente para o melhor conhecimento da condição de saúde da população rural e para o encaminhamento de ações sanitárias que ajudaram a consolidar as fronteiras brasileiras. O intenso desenvolvimento da vertente tecnológica apoiada em forte base científica permitiu à instituição ter uma fonte inestimável de receita própria com a venda de seus produtos. O livro mostra o esforço que fizeram os pesquisadores brasileiros para obter uma vacina nacional, trabalhando com grande desvantagem comparativamente aos pesquisadores da Fundação Rockefeller em matéria de infra-estrutura e insumos para pesquisa, como os macacos *Rhesus*, essenciais para a produção da massa viral empregada na produção da vacina.

A cruzada internacional contra a febre amarela, que ainda é uma página inacabada, teve participação de fundamental importância da Fundação Rockefeller, que é objeto de um capítulo inteiro. Seus cientistas atuaram de forma intensa no programa de controle da doença, tanto no combate ao vetor urbano, quanto no desenvolvimento tecnológico da vacina. O dr. Fred Soper, um dos principais

quadros da Fundação Rockefeller no Brasil, defendeu em 1938 e em 1942, respectivamente na X e na XI Conferência Sanitária Pan-Americana de Saúde, a erradicação continental do *Aedes aegypti*, tomando como modelo o Brasil, que conseguiu alcançar aquela meta em duas ocasiões, após memoráveis campanhas. Ainda que houvesse grande discussão entre os profissionais brasileiros sobre a presença da Fundação Rockefeller no país, sua estrutura organizacional, a forma pragmática e dinâmica de operar, adotando uma estratégia de buscar sempre resultados, foram os aspectos mais destacados de suas atividades no país.

No capítulo “A vacina”, a complexidade do desenvolvimento da vacina contra a febre amarela é relatada com detalhes. Tal complexidade ainda é inerente ao desenvolvimento tecnológico de qualquer vacina, apesar de ter havido nos últimos anos enorme progresso nas ciências básicas, na biotecnologia e em áreas relacionadas. O livro destaca as importantes contribuições de cientistas brasileiros, particularmente do dr. Henrique de Azevedo Penna, em todas as fases do desenvolvimento tecnológico da vacina e do estabelecimento da rotina de produção. Penna teve participação muito importante na concepção do sistema lote semente e na mudança dos procedimentos em produção de fragmentos de embrião de pinto para inoculação direta no embrião vivo de pinto, o que permitiu aumento substancial de rendimento da produção.

O livro relata outros aperfeiçoamentos realizados pelos tecnologistas de Bio-Manguinhos visando à melhoria do rendimento e da qualidade da vacina, como foi o caso da mudança da via de inoculação e da formulação da vacina com termo estabilizadores. A modernização das instalações e equipamentos, com estrita aderência às normas de Boas Práticas de Produção e Boas Práticas de Laboratório, têm permitido assegurar a qualidade da vacina, que é considerada como de mais alto padrão internacional. Os investimentos contínuos foram fundamentais para se aumentar a capacidade de produção que, em 1999, chegou a cem milhões de doses de vacina, atendendo plenamente à demanda do Centro Nacional de Epidemiologia (Cenepi) da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). A continuidade de ações se deveu primordialmente à dedicação de todos os funcionários dos laboratórios envolvidos, liderados pelos profissionais da antiga geração, como os drs. José Fonseca da Cunha e Alberto Romeu Nicolau, e os da nova geração, como Manoel Cerqueira e o atual chefe do laboratório, Ricardo Carvalho.

O capítulo “Bio-Manguinhos” resgata as atividades de imunização e de produção de vacinas, relacionando-as ao contexto epidemiológico e político da época. O “massacre de Manguinhos” é um episódio dramático vivenciado pela instituição que não deve ser jamais olvidado. A reconstrução institucional da Fundação Oswaldo Cruz se deu no contexto da grande epidemia de meningite meningocócica, que pegou a instituição despreparada para enfrentá-la de forma adequada. Esta também é uma história inacabada, pois ainda é necessário completar o Plano Diretor de Bio-Manguinhos, que inclui a nova Planta de Vacinas Virais junto com a de Controle de Qualidade, a Planta de Produção de Reativos para Diagnóstico Laboratorial, a Planta de Protótipos. Não se pode esquecer que é permanente a necessidade de modernizar e revitalizar as hostes de Bio-Manguinhos, para que a instituição, como um todo, possa responder de forma adequada aos atuais e aos novos desafios da saúde pública.

As páginas dedicadas à “Febre amarela no Brasil” mostram, de forma cabal, a importância da vacinação e a busca de novas alianças tecnológicas que permitam incorporar novas tecnologias de produção e novas vacinas, de maneira a atender mais rapidamente às demandas do Programa Nacional de Imunização. O acordo de transferência de tecnologia firmado em novembro de 1998 com a SmithKline & Beecham para a produção da vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) levou Bio-Manguinhos a um novo patamar tecnológico.

No entanto, outros desafios estão se apresentando. Pela primeira vez na história da vacina contra a febre amarela,

apareceram casos de reação adversa séria, com óbitos, associados ao uso da vacina. Os estudos sobre estes episódios ficaram sob a responsabilidade de um Comitê Internacional de Peritos constituído pela FUNASA, o qual, após análise exaustiva dos casos, concluiu, em maio de 2001, que as reações adversas foram decorrentes de fatores individuais, e que a vacinação deve ser feita, conforme foi preconizado pelo Programa Nacional de Imunização, em toda zona endêmica e de transição, e em toda pessoa que adentre estas áreas.

Antes mesmo do aparecimento destes casos de reações severas, Bio-Maguinhos vinha investindo no desenvolvimento de novas tecnologias de produção. Já tem desenvolvido a tecnologia em cultura de células fibroblásticas de pinto, e está investindo na de cDNA recombinante, buscando, com isso, vacinas com maior pureza, portanto menos reatogênicas, mais seguras e ainda assim eficazes.

Agradeço a oportunidade que me deram para apresentar esta obra, que resgata o conjunto de atividades que resultou no desenvolvimento da vacina contra a febre amarela, uma das páginas mais importantes e excitantes da ciência e tecnologia mundial, e demonstração viva da importância estratégica, para o país, de uma instituição pública como a Fundação Oswaldo Cruz, a qual tem respondido de forma eficiente aos desafios que lhe são impostos, graças à competência, seriedade, criatividade e dedicação de seus profissionais.

Akira Homma

Assessor da Vice-Presidência de Pesquisa e Desenvolvimento
Tecnológico da Fundação Oswaldo Cruz

Apresentação

relação dos profissionais que participaram da criação deste livro requer apresentações quase tão extensas quanto as de uma película cinematográfica.

Dois pesquisadores da Casa de Oswaldo Cruz dividiram comigo o ônus da empreitada. Aline Lopes Lacerda liderou o complicado processo de levantamento, reprodução, identificação e legendação das centenas de imagens reproduzidas nas páginas que o leitor irá folhear, e que não se limitam a ilustrar o texto, constituindo um percurso alternativo de leitura da história narrada. Aline, que é uma estudiosa da iconografia, assina, no final do livro, uma análise das variadas fontes imagéticas com que travamos contato. Carlos Fidelis Pontes, com a grande experiência que tem de arquivos históricos, abriu as portas dos numerosos acervos que visitamos. Participou de todos os trabalhos, contribuindo para manter alto o astral da equipe com sua simpatia e companheirismo. É um dos principais autores do capítulo mais difícil de elaborar, o "Bio-Manguinhos".

A equipe de auxiliares de pesquisa contratados para a execução do projeto era formada, originalmente, pelos historiadores Morgana Barison, Victor Leandro Chaves Gomes, Marcio Magalhães de Andrade e Marcela Lopes Menequini. Marcela foi a principal coadjuvante de Aline no processamento das imagens, contribuindo, também, com excelentes resumos de materiais às vezes bem indigestos que nossas redes capturaram. Vivenciou duas gestações, a do livro e a do filho, nascido pouco tempo antes. Durante os seis primeiros meses do projeto, Marcio participou da árdua garimpagem de fontes nos arquivos da Casa de Oswaldo Cruz e da Fundação Getúlio Vargas, junto com Victor Leandro Chaves Gomes, encarregando-se os dois de resumir o volumoso material localizado nestes arquivos e de produzir os primeiros amarrados brutos de informação sobre a trajetória do Instituto Oswaldo Cruz, no período 1930 a 1975, e de Bio-Manguinhos depois disso. Concomitantemente, Morgana realizava trabalho similar com os materiais que se achavam sob a guarda do Laboratório de Febre Amarela. Estavam depositados desordenamente numa sala que entrou em obras, assim que começamos a trabalhar. Antes de poder usar estas fontes, Morgana teve de catalogá-las, de maneira a ordenar e separar o que nos interessava, providenciando a remoção do material para a sala que a Casa de Oswaldo Cruz nos cedeu. Além de resumir relatórios, correspondência, diário e outras fontes textuais, coube-lhe a ingrata tarefa de transformar em tabelas inteligíveis os dados quantitativos da produção da vacina antiamarílica que se encontravam dispersos em documentos produzidos segundo lógicas que variaram bastante no tempo. A interessante análise destes documentos, que se encontra no final do capítulo três, é, basicamente, de sua autoria. Com seu talento organizador, Morgana foi também responsável por nosso meio-de-campo, administrando pagamentos, agendando entrevistas e interligando o pessoal.

Com a saída de Marcio, um apaixonado que decidiu seguir a namorada até os confins do Rio Grande do Sul, incorporou-se à equipe Tatiana Bukowitz. Ela assumiu a rotina do meio-de-campo, já numa fase do trabalho em que a redação dos capítulos ia criando demandas disparatadas que soube administrar com competência. Resumiu boa quantidade de material, saiu à cata de referências bibliográficas, artigos, informações a respeito de fatos ou personagens que conhecíamos imprecisamente, fez, enfim, de tudo um pouco.

O capítulo "Bio-Manguinhos", como disse, foi o mais difícil de estruturar e redigir. Resultou do esforço conjunto de Carlos Fidelis, Victor Leandro, o meu próprio e o de uma grande companheira de viagem, Beatriz Fialho, ex-integrante da equipe de Carlos Grabois Gadelha, da Assessoria de Planejamento da Fundação Oswaldo Cruz. Precisávamos de alguém que nos ajudasse a abordar a trajetória de Bio-Manguinhos com olhar de economista. Não obstante embarcasse num bonde andando já em velocidade acelerada, Beatriz entrou imediatamente em sintonia conosco e abraçou com dedicação o trabalho, indo muito além dos termos do contrato que celebramos com ela.

Na fase de redação dos capítulos, em que a volumosa calda de informações começava a entrar 'no ponto' e a ganhar forma, contamos com outros auxiliares, recrutados, assim, emergencialmente, para ir buscar em arquivos informações destinadas a cobrir lacunas identificadas no texto. Foi o caso de Mirian de Aragão Silva, Martha Nogueira e Luiz Octávio Gomes de Sousa, que são merecedores de toda a nossa gratidão. A participação de Luiz Octávio não se resumiu a isso. Historiador competente, bom de texto, ajudou-nos a dar forma a materiais coligidos por Marcio Magalhães, contribuindo, desse modo, para a redação do primeiro capítulo, que foi o último a ser feito.

O livro traz importante contribuição de dois arquitetos que conviveram intimamente com a equipe, participando das sessões de reflexão coletiva sobre os rumos do trabalho. Renato da Gama-Rosa, do Departamento de Patrimônio Histórico da Casa de Oswaldo Cruz, e seu assistente, Alexandre José de Souza Pessoa, confeccionaram a planta inserida no final do livro, onde se vêem os prédios que formam, ou formaram, o complexo produtor de imunobiológicos de Manguinhos, com verbetes relativos a cada um. Alexandre participou de outra dupla importante, como infográfico, dando apresentação visual caprichada aos gráficos e às tabelas criados pelo estatístico Alcides José de Carvalho Carneiro, com base nos dados coligidos por Morgana Barison.

Luiz Eduardo de Oliveira foi contratado especialmente para fazer o desenho tridimensional seccionado do Laboratório de Vacina contra a Febre Amarela, com cenas relativas a etapas do preparo da vacina. Foi também incluída no livro a ilustração que havia feito anteriormente para a Casa de Oswaldo Cruz, da Cavalariça, no tempo em que era usada para a fabricação de soros.

Certas características pouco usuais do livro foram soluções que tivemos de dar ao problema fundamental do manejo de um tempo curto para realizar, em toda a sua extensão, o projeto desfraldado. Dois outros pesquisadores da Casa de Oswaldo Cruz foram convidados, à última hora, para redigir, como se fossem verbetes, sobre aspectos da saúde pública que nos pareciam importantes para a compreensão dos processos que vínhamos descrevendo. André Campos e Cristina M. Oliveira Fonseca assinam os textos sobre a Fundação SESP e sobre o enquadramento institucional das campanhas sanitárias, respectivamente. O primeiro figura como encarte no capítulo referente à Fundação Rockefeller. O segundo transformou-se num 'entrecapítulos'. Como a palavra não existe no dicionário, denominamo-lo "Interlúdio".

Diva Maria Dias Graciosa é uma revisora especial, que deixou para trás o número de laudas previamente estipuladas no contrato e aderiu à equipe com o maior entusiasmo, sacrificando feriados e fins de semana para ajudar a colocar de pé este texto grandão que vocês vão ler. A beleza gráfica do conjunto é obra de Fernando Vasconcelos, que há anos vem contribuindo para dar aquele toque especial de refinamento estético aos produtos da Casa de Oswaldo Cruz. Já é membro da família, e só um laço desta natureza daria margem à sintonia tão boa entre os turbulentos criadores de casos e textos e aquele que magicamente os transforma neste produto bem-acabado que o leitor tem às mãos.

Os fotógrafos Roberto Jesus Oscar e Vinícius Pequeno, da Casa de Oswaldo Cruz, merecem também ser citados aqui pela paciência com que cuidaram dos pesados encargos que lhes delegamos, de fotografar ou digitalizar as incontáveis imagens do livro.

Encerro esta apresentação dos criadores da obra com algumas palavras sobre a minha participação. Fui o autor do projeto, regi todos os aspectos de sua execução, redigi os capítulos um, dois e três utilizando a matéria-prima preparada pela equipe, e o quarto em colaboração com os pesquisadores já mencionados, cuidando sempre de dar a redação final a tudo o que escreveram. A capa do livro traz o meu nome, mas quero dizer que jamais seria capaz de realizar esta obra sem meus companheiros. Nunca trabalhei com equipe tão boa, com tão perfeita sinergia.

O livro começou a ser preparado em agosto de 2000. Sabíamos então muito pouco a respeito da história da vacina atual contra a febre amarela, e imaginávamos que, sendo ela o carro-chefe de Bio-Manguinhos, com tamanha tradição, fôssemos contar a história consumada de um artefato biológico que hoje é replicado em milhares de doses inoculadas, enfadonhamente, pelo Brasil e o mundo afora.

Logo fomos arrebatados pela extraordinária história desta vacina, por motivos que já seduziram outros autores: a dramaticidade das mortes dos investigadores que lidaram com o perigoso vírus da febre amarela, as bruscas reviravoltas científicas e tecnológicas que marcaram a gestação e os primeiros anos de uso da vacina, as controvérsias que desencadeou, a magnitude do empreendimento sanitário que deu origem a ela, e que ela, por seu turno, alavancou.

Nós, historiadores, nada entendemos de vacinas e, assim, outro motivo de júbilo foi começar a entender esta vacina, não apenas como abstrato objeto descrito em livros e artigos, mas como algo que pudemos palpar nas várias etapas de sua manufatura, vencendo, aos poucos, o estranhamento causado pelos cheiros e ruídos do laboratório, o jargão dos técnicos e a significação à primeira vista confusa das manipulações e maquinismos que se concatenam lá dentro. Foi prazeroso ao extremo compreender sincrônica e diacronicamente a manufatura da vacina, relacionando as observações feitas *in loco* e ao vivo com as informações textuais e iconográficas que documentam o mesmo processo em épocas sucessivas do passado. A história tornou-se ainda mais dinâmica e interessante quando começamos a confrontar os fatos estabilizados nos textos técnicos com a construção sempre instável deles tal como aparecem nos diários e protocolos de laboratório, nas cartas e relatórios, nos depoimentos de quem suou a camisa para resolver os problemas triviais e os grandes baques que pontuaram a história do laboratório.

Mas ele não é uma ilha, e sim um nó numa vasta rede que o interliga a outros componentes da instituição e a muitas outras instituições dentro e fora do país. Se rastrearmos os insumos utilizados na vacina e se a seguirmos depois que deixa o laboratório, a rede enreda número muito maior de nós: empresas, bancos, agências governamentais e internacionais, grupos sociais diversos, disseminados por diferentes regiões. A apreensão sincrônica e diacrônica do uso social da vacina revelou-se tarefa mais difícil, do ponto de vista da pesquisa, do que foi a produção. Por um lado, devido à maior complexidade metodológica, por outro, por causa da dispersão das fontes e da inexistência de uma historiografia minimamente constituída. Foi mais fácil abordar a questão no período que medeia entre a chegada da febre amarela ao Rio de Janeiro, em 1849-50, e a reconquista da capital brasileira pela doença em 1928-29, porque para este período temos um volume grande de estudos concernentes não apenas à histórica econômica, política e social como à história das políticas de saúde, das doenças e das reações e representações sociais que suscitaram.

Com relação ao período posterior à revolução de 1930, pode-se dizer que a historiografia penetrou ainda muito timidamente nele, o que obriga os pioneiros a despender enorme esforço na busca e análise de fontes primárias para pavimentar o caminho que desejam percorrer com informações básicas que, para a conjuntura anterior, encontram-se em bons livros, ao alcance da mão. E, paradoxalmente, quanto mais perto chegamos do presente, mais difícil é o acesso às fontes primárias. Por um lado, temos instituições modelares como o Centro de Pesquisa e Documentação da Fundação Getúlio Vargas, no Rio de Janeiro, cuja ênfase é a história política, mas que presta serviço inestimável a quem quer se aventurar pela história contemporânea brasileira, em geral. Por outro lado, temos o contra-exemplo do Ministério da Saúde, em Brasília, que tem lá nos seus porões um pequeno grupo de abnegadas iniciando, a duras penas, a catequese do segundo e terceiro escalões para a importância de se guardar os papéis velhos, porque os titulares da pasta não se deram conta ainda de

que não haverá nunca a memória da saúde sem estes papéis velhos. Os que sobraram, encontram-se enfiados de qualquer maneira em caixas infectas nos porões do ministério.

Entre Cila e Caribde, navegamos nós durante estes dez meses de trabalho, detendo-nos em outros portos, uns à altura do mítico rochedo, outros terríveis como o torvelinho de Messina. Não houve arquivo e biblioteca do Rio de Janeiro que não freqüentássemos, desde os tradicionais lugares de peregrinação dos historiadores — Biblioteca, Arquivo e Museu Nacional, Instituto Histórico e Geográfico Brasileiro, Arquivo Geral da Cidade do Rio de Janeiro etc. — até os arquivos de jornais, o Arquivo Público do Estado, a representação do Ministério da Saúde no Rio de Janeiro, sem falar na própria Casa de Oswaldo Cruz, que ombreia com o CPDOC em matéria de qualidade de serviço prestado à conservação da memória brasileira. A biblioteca nova da Fundação Oswaldo Cruz é outra pérola para o estudioso da biologia e medicina contemporâneas, mas suas coleções históricas, que cheguei a conhecer ao ingressar na instituição, há mais de dez anos, consideradas, nos tempos de Chagas e Oswaldo Cruz, o melhor acervo de medicina da América do Sul, continuam semicerradas no Castelo Mourisco, em recuperação que não termina nunca!

As circunstâncias da vida acadêmica nos permitiram rápidas visitas a dois paraísos onde qualquer historiador da medicina sonha estar: a fantástica biblioteca do Wellcome Institute for the History of Medicine, em Londres, e o Rockefeller Archive Center, em Nova York, depositário de documentos de enorme relevância para a história da saúde brasileira.

Na medida do que foi possível realizar nestes dez meses de intenso labor, optamos por abrir a grande-angular de maneira a situar a trajetória da vacina contra a febre amarela em cenários amplos, deixando pendentes de futuras análises numerosas questões. Supomos que esta talvez seja a principal qualidade do trabalho: abrir caminho para outros que decerto virão lavrar, com mais profundidade, o terreno praticamente virgem da história da saúde pública e das ciências biomédicas no Brasil contemporâneo.

Acreditamos que outra qualidade do trabalho resida em chamar a atenção dos cientistas sociais para a relevância das vacinas como tema de estudo. Possuímos copiosa historiografia sobre a Revolta da Vacina, em 1904, e a mais absoluta ignorância sobre os desdobramentos deste episódio. Isso em parte se deve às mesmas causas que explicam a forte atração exercida pelo século XIX e o começo do XX, também à dificuldade que têm os cientistas sociais de lidar substantivamente com a matéria das ciências da vida e, ainda, a algo que é peculiar à relação com as vacinas, e não exclusivo das ciências sociais. É como se tivéssemos herdado dos revoltosos de 1904 uma intrínseca aversão à coisa.

No quarto capítulo, abordamos a hostilidade que a medicina social nutriu pelos programas maciços de vacinação implementados numa época em que o Brasil e outros países sul-americanos estavam sob o jugo de ditaduras militares. Esta marca autoritária presente no começo e no fim do século é possivelmente uma das razões da esterilidade das ciências sociais em relação ao assunto. Esperamos que o livro ajude a modificar esta tendência, ao assinalar o mundo de fenômenos instigadores e socialmente relevantes que as vacinas e vacinações oferecem à história e a outras disciplinas das ciências humanas.

O livro está dividido em quatro capítulos. No primeiro apresentamos a história das vacinas e dos soros antiamarílicos inventados no decurso da revolução pasteuriana, em fins do século passado, antes de a medicina tropical direcionar para o mosquito transmissor da febre amarela as campanhas contra as epidemias que grassavam nos principais centros urbanos do país. O capítulo mostra a importância que teve a campanha chefiada por Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro para a consolidação do instituto que dirigia. Criado originalmente para produzir soro e vacina contra a peste bubônica, este instituto transformou-se no mais importante centro de pesquisas biomédicas e de

produção de imunobiológicos do país. Examinamos o período áureo de seu prestígio e a lenta derrocada, que culminou numa crise intestina de graves proporções, em 1950, justamente no momento em que o Instituto Oswaldo Cruz incorporava o laboratório produtor da vacina contra a febre amarela, criado em 1937, em seus terrenos, pela Fundação Rockefeller.

Ela é o tema do segundo capítulo. Aí descrevemos a concepção do programa de erradicação mundial da doença, arquitetado pouco antes da Primeira Guerra Mundial pela instituição que simboliza, mais do que qualquer outra, a singular potência da filantropia empresarial norte-americana. Narramos os conflitos com os sanitaristas brasileiros durante a implementação do programa no Brasil, enquanto vigorou a equivocada teoria de que a febre amarela era uma doença disseminada por alguns poucos focos situados na orla litorânea do continente. Avaliamos o impacto que teve a descoberta da etiologia viral e da modalidade silvestre da doença, situando neste contexto o desenvolvimento das pesquisas que resultaram na criação do laboratório produtor da vacina antiamarílica, no *campus* de Manguinhos. Por fim, analisamos a arquitetura e a dinâmica da campanha nacional contra a febre amarela, que conjugou vacinações maciças nos territórios assolados pela febre amarela silvestre com o programa de combate ao transmissor urbano, que resultou na virtual erradicação do *Aedes aegypti*, nos anos 1950.

No terceiro capítulo, ingressamos nos laboratórios onde a vacina foi e é produzida. Procuramos tornar o processo compreensível aos leigos por meio de texto e imagens. Fizemos uma espécie de arqueologia das técnicas de produção, interligando as sucessivas 'camadas' históricas com o relato dos esforços contínuos feitos pelos técnicos do laboratório para superar dificuldades pontuais ou crônicas da produção da vacina. Embora sejam trazidas até os dias atuais as configurações de natureza sincrônica das diversas etapas do processo de produção, a análise diacrônica de como ele evoluiu tem como centro de gravidade os anos 1950, o momento em que o laboratório foi incorporado ao Instituto Oswaldo Cruz.

Entre o terceiro e o quarto capítulo situa-se o "Interlúdio" a que nos referimos, com as informações necessárias para que o leitor possa compreender minimamente a sucessão de órgãos nacionais de saúde pública que tiveram jurisdição sobre o uso da vacina antiamarílica, desde o Serviço Nacional de Febre Amarela até a atual Fundação Nacional de Saúde.

O quarto capítulo apresenta a trajetória de Bio-Manguinhos, a unidade da Fundação Oswaldo Cruz a que está subordinado o laboratório da vacina contra a febre amarela. Nossa grande-angular buscou capturar aqui as relações da antiamarílica com outras vacinas, a inserção de Bio-Manguinhos na Fundação Oswaldo Cruz e o papel desta instituição nos grandes programas nacionais e internacionais de imunização, criados mais ou menos na mesma época. No terço final deste capítulo reingressamos no laboratório da vacina contra a febre amarela para examinar, em detalhes, as inovações tecnológicas ocorridas a partir de fins dos anos 1970, quando a reinfestação do país pelo *Aedes aegypti* converteu novamente a febre amarela num dos grandes problemas de saúde pública do Brasil.

Terminamos a preparação deste livro conhecendo muito melhor a vacina e tendo sobre ela a imagem de um artefato biológico com uma história extraordinária ainda palpitante, inacabada... A certa altura dos trabalhos, quando irrompeu o surto de febre amarela em Minas Gerais, tivemos de correr atrás dos acontecimentos dramáticos que continuam a marcar essa história. Paramos, porque o nosso tempo se esgotou.

Como disse, foram apenas dez meses, tempo escasso para digerir a enorme documentação existente sobre a febre amarela e para dar conta de um fenômeno complexo como a produção e o uso de uma vacina de tamanha tradição.

Muitas pessoas nos ajudaram a preparar o livro. Tomo a liberdade de suprimir os títulos, porque todas se nivelam

em nossa gratidão. Sérgio Gil Marques dos Santos, autor de estudo pioneiro sobre a história contemporânea da Fiocruz, pôs à nossa disposição até mesmo as fontes que utilizou. Akira Homma, Hermann G. Schatzmayr, Maria da Luz Fernandes Leal, Marcos da Silva Freire, Ricardo Galler, Savitre Gomes de Aguiar, Otávio Oliva, Carlos Frota, Ricardo Machado nos receberam não sei quantas vezes para responder pacientemente às nossas incessantes perguntas. Akira, Nísia Trindade Lima e Marcos de Oliveira fizeram cuidadosa leitura do texto e deram ótimas sugestões para aperfeiçoá-lo. José Fonseca da Cunha e Alberto Romeu Nicolau, dois importantes protagonistas da história da vacina contra a febre amarela, iluminaram nosso caminho com seu saber e experiência. Os filhos de Henrique de Azevedo Penna, o personagem mais criativo dessa história, o arquiteto Ivo e sua irmã, Maria Alice, nos receberam de forma muito simpática em Petrópolis. Waldir Arcoverde e João Baptista Risi Junior, dois importantes arquitetos das campanhas nacionais de imunização, forneceram informações e materiais de grande importância para o trabalho. Maria de Lourdes de Souza Maia, Zouraide Guerra, Márcia Leite e outros batalhadores da FUNASA nos deram grande apoio, franqueando o acesso a toda informação escrita, oral e visual de que necessitamos. Ilana Löwy, grande conhecedora da história da Fundação Rockefeller, fez a gentileza de fornecer-nos os textos que escreveu sobre o assunto, mesmo inéditos.

Darwin H. Stapleton, do Rockefeller Archive Center, fez o possível para que tirássemos proveito da curta estada no arquivo que ele dirige com tanta competência. Selma Duboc e Márcia Rollenberg, no Ministério da Saúde, em Brasília; Sérgio Tadeu de Niemeyer Lamarão e Luciana Quillet Heyman, no CPDOC; Maria Marta Saavedra Pinto, Begonha Bedraga, Ivone Pereira de Sá, Paula Xavier dos Santos e Adílson de Almeida Júnior, no Departamento de Documentação da COC, foram de um companheirismo extraordinário, que fazemos questão de retribuir com este muito obrigado. Quero agradecer ainda a dois amigos especiais: Magali Romero Sá, que ajudou a garimpar documentos nas viagens que fizemos juntos e que assumiu obrigações minhas durante o tempo em que estive mergulhado neste trabalho; e Marcos Cueto, outro grande conhecedor da história da Rockefeller, que nunca hesita em estender a mão, fraternalmente, a outros historiadores que seguem atrás, neste fascinante campo de pesquisas.

Jaime Larry Benchimol

Pesquisador da Casa de Oswaldo Cruz

1

Manguinhos

Ano de mangas, ano de febre amarela, costumavam dizer os cariocas, no século passado, expressando em linguagem coloquial a relação que os médicos estabeleciam entre o calor, a umidade e as epidemias de febre amarela.

Desde 1849-50, excetuando-se os anos decorridos entre 1862 e 1869, elas "davam" com a mesma regularidade das mangas e outros frutos sazonais, sempre na "estação calmosa", aquela longa temporada de calor, umidade e chuvas que começava lá por novembro, às vezes antes, e só terminava em março ou abril. As analogias com o mundo vegetal não terminavam aí: como outras plantas, a febre amarela ambientava-se à perfeição nas baixadas litorâneas, especialmente nas cidades portuárias, onde as matérias em putrefação, de origem vegetal e animal, constituíam humo ideal para ela.

Embora haja evidências de sua presença no Brasil e em outros países do continente desde o século XVIII, foi somente a partir de meados do século XIX que a febre amarela se tornou a grande questão sanitária nacional.

Os relatos de médicos que testemunharam a epidemia ocorrida então fixam o começo da história na chegada de um navio negreiro, o Navarre, procedente de Nova Orleans, tendo feito escalas em Havana e Salvador antes de atracar no porto do Rio de Janeiro, em 3 de dezembro de 1849. Em 13 de dezembro, o D. Afonso trouxe a notícia da epidemia que grassava na capital baiana. Dias depois, o consignatário do Navarre vendeu-o, amedrontado com a enfermidade que grassava a bordo. Os tripulantes se dispersaram, eclodindo a *yellow jack* justamente numa das hospedarias em que se alojaram, a do compatriota Frank, na rua da Misericórida. Adoeceram quase todos os seus inquilinos e os moradores de estalagens próximas. Em fevereiro de 1850, quando a Academia Imperial de Medicina finalmente reconheceu que a febre amarela estava na cidade, ela já se havia disseminado, como uma mancha de óleo, pela rua da Misericórdia, as praias dos Mineiros e do Peixe, Prainha e Saúde, depois o resto da cidade.

Apesar de o governo ter proibido a publicação dos obituários, ocorriam os óbitos em tal quantidade, os rituais fúnebres da Igreja lhes dando tamanha dramaticidade que era impossível deter a onda de pânico que se apoderou da população, contribuindo, segundo alguns, para torná-la mais vulnerável à doença. Segundo estimativas do dr. José Pereira Rego (1872, p. 159), ela atingiu 90.658 dos 266 mil habitantes da cidade, causando 4.160 mortes. Isso sem contar os casos não registrados por terem ocorrido em casas particulares, naquela época muito mais impermeáveis ao poder público. Segundo Chalhoub (1999, p. 61), houve quem falasse em até 15 mil vítimas fatais.

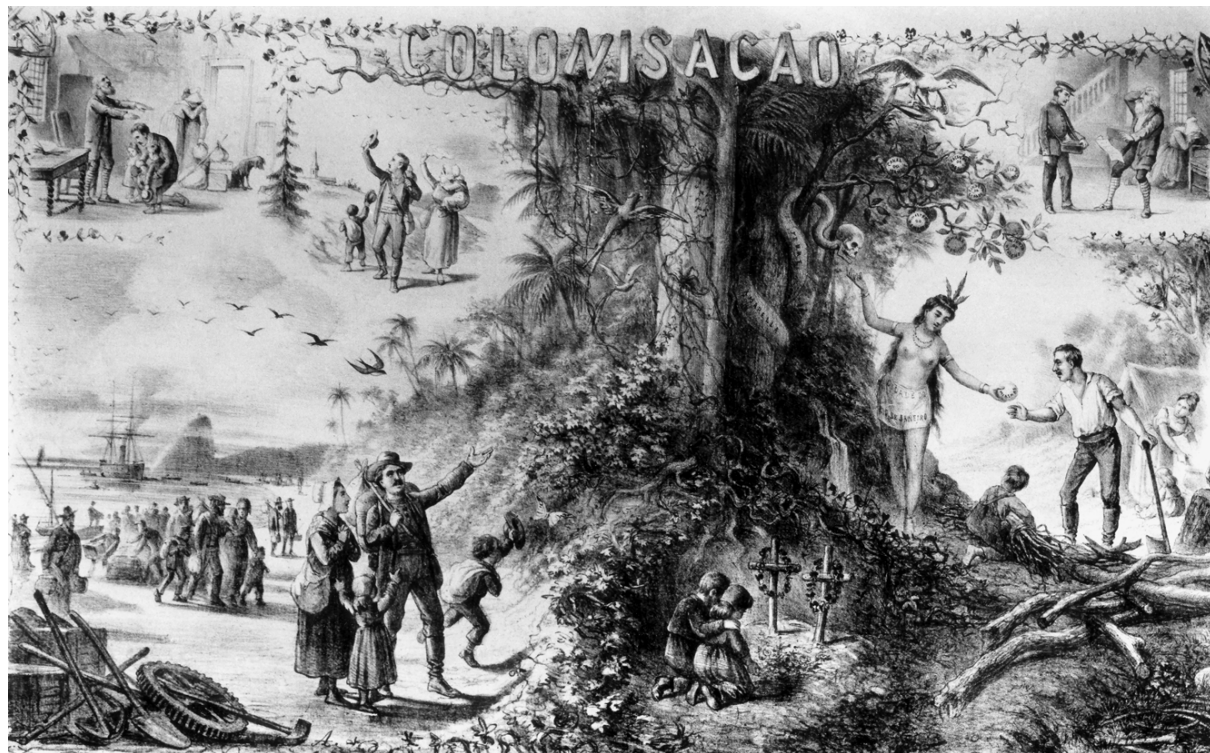
De acordo com o dr. Roberto Lallement, a febre amarela, a princípio, caminhava devagar, mas

Imagem de abertura: Sangria de um animal para a produção de soro numa baia do Pavilhâo da Cavalariça, em Manguinhos.
Coc/Fiocruz

com passo certo, quase de uma casa para outra, de uma travessa para outra, ... atacando uma pessoa após outra. De repente, a sua marcha torna-se mais rápida. Sem cerimônia ... prostra tudo sobre o leito dos sofrimentos .... Quando os marinheiros estavam carregando os seus navios, quando os negociantes iam à praça do Comércio, quando os oficiais seguiam seu trabalho e os pretos puxavam suas carroças e levavam o café pelas ruas, neste instante mesmo, de repente, aparecia uma horripilação mais ou menos forte, um frio e a febre se manifestava. A doença, para ferir, não fazia discriminação social, exercendo assim o socialismo mais genuíno, enquanto que sua companheira formidável, a morte, é muito mais eclética, muito mais caprichosa (apud Franco, 1969, p. 39).

Segundo o médico alemão, ela poupava os escravos, fazia algumas vítimas na "raça mista" e dizimava as pessoas de origem européia, especialmente as recém-chegadas.

Administrativamente, as questões relativas à saúde pública não se diferenciavam de outros aspectos da vida urbana a cargo da Igreja, da Câmara Municipal e da Intendência de Polícia. Foi em meio àquela crise sanitária, a mais grave que a cidade já conhecera, que se tornou a esfera de competência de um poder autônomo. Em 5 de fevereiro, o Ministério do Império formou uma Comissão Central de Saúde Pública, composta de oito membros da Academia Imperial de Medicina, um professor da Faculdade de Medicina e o presidente da

A índia, que simboliza a cidade do Rio de Janeiro, entrega ao imigrante recém-chegado o fruto proibido — "miasmas" — fornecido pela serpente (febre amarela). Os demais frutos da árvore representam outros agentes morbígenos: o canal do Mangue, a sujeira da cidade, a Faculdade de Medicina, a Câmara Municipal etc. Em torno desenrola-se o drama da família imigrante, desde a partida da Europa até a morte dos adultos e a orfandade dos filhos.
Revista Illustrada, 18.03.1876, ano 1, nº 12, pp. 4-5.

Câmara Municipal, médico também. Através das "Providências para prevenir e atalhar o progresso da febre amarela" (14.02) e, em seguida, do "Regulamento Sanitário", (04.03) a Comissão estabeleceu rígidas medidas de controle dos indivíduos, armando, pela primeira vez, um dispositivo de esquadrinhamento e disciplina do espaço urbano.

Em setembro de 1850, quando a epidemia foi extinta, a Assembléia Geral, reconhecendo a necessidade da defesa sanitária permanente do Império, criou uma Comissão de Engenheiros, que durou só até 1859, e uma Junta de Higiene Pública, encarregada de propor e executar as medidas necessárias à preservação da saúde pública na Corte e nas províncias. Regulamentada em setembro de 1851, passou a chamar-se Junta Central de Higiene Pública. Com pouco pessoal, extensas funções, falta de unidade e recursos, não resolveu os problemas sob sua alçada e atuou pouco nas provinciais. Em 1886, transformou-se em Inspetoria Geral de Higiene, dela se separando, como órgão autônomo, a Inspetoria Geral de Saúde dos Portos.

O raio de ação desse órgão restringia-se exclusivamente às cidades litorâneas, com absoluta predominância da "cabeça" urbana do país, o Rio de Janeiro. Os higienistas pertencentes a seus quadros ou que se pronunciavam em outros fóruns situavam as causas múltiplas da febre amarela, de um lado, nas predisposições orgânicas dos indivíduos, de outro, no meio ambiente — tanto a "natureza" característica daquelas latitudes "tórridas", tradicionalmente encaradas como hostis à aclimatação do europeu, como o ambiente artificialmente criado pelo homem naqueles cadinhos em ebulição que eram as cidades oitocentistas. O corpo dos doentes era perscrutado pelo ferramental da clínica e das novas disciplinas experimentais que abriam os cadáveres para explorar as lesões nos tecidos e órgãos.

Movendo-se, ainda, de acordo com as pedras angulares do paradigma neo-hipocrático, a higiene inventariava exaustivamente os componentes insalubres do ambiente natural e humano, com a ajuda das novas ciências físico-químicas e sociais. As constituições epidêmicas dos lugares onde a febre amarela vicejava — aquelas, por exemplo, que o presidente da Junta Central de Higiene Pública refazia todos os anos, com o intuito de prever e prevenir a próxima epidemia — eram como construções barrocas que ascendiam do movimento das populações ao dos astros, interligando uma enorme quantidade de dados obtidos com o auxílio da astronomia, geografia, geologia, química, história, economia e estatística (a Junta foi dotada, em 1851, de um Serviço de Estatística Demográfica, o primeiro, ao que parece, da América do Sul).

As relações entre medicina e sociedade e os problemas de higiene pública começaram a ser debatidos no Rio de Janeiro, na primeira metade do século XIX, em diversos periódicos especializados, em sua maioria transitórios, ou em instituições que aparelhavam o recém-fundado Império brasileiro, especialmente a Sociedade de Medicina e Cirurgia, inaugurada em 1829, e transformada em Academia Imperial de Medicina três anos após a criação da faculdade, em 1832. A febre amarela era uma das questões debatidas pelos médicos brasileiros ou há pouco tempo emigrados que constituíam a elite profissional do período. Como mostrou Ferreira, a ausência no Brasil daquela doença que estava no cerne da grande controvérsia entre contagionistas e anticontagionistas, nos Estados Unidos, na América Central e na Europa, fortalecia a argumentação usada pelos 'nativos' para refutar a crença disseminada entre europeus de que os trópicos eram irremediavelmente malsãos, degenerativos, impermeáveis à civilização.

Pois a febre amarela aportou na capital do Império justamente no momento em que começavam a despontar nela os primeiros sinais dessa civilização e, no plano simbólico, a doença catalisou reações que, como mostrou Chalhoub (1999, p. 76), expuseram "as entranhas de uma sociedade ainda profundamente comprometida com a escravidão". Os higienistas que tomaram as rédeas da situação, adotando providências que consideravam de cunho científico, tiveram de conquistar espaço aos defensores da explicação religiosa, que encaravam o vômito negro como uma manifestação da justiça divina. Muitos dos que abraçaram o ponto de vista dos "filósofos materialistas" atribuíram a epidemia de 1850 ao tráfico

africano, explicando dessa forma a importação da doença e sua relativa benignidade para com os negros. A diplomacia britânica chegou a comemorar a morte por febre amarela, em maio de 1850, de Bernardo Pereira de Vasconcelos, um dos principais adversários da pressão britânica contra o tráfico (ibidem, pp. 60-96).

Os primórdios da modernização

A prosperidade daquele centro urbano medularmente cindido em senhores e escravos[1] advinha da ligação portuária da lavoura escravista do café em expansão no vale do rio Paraíba com o mercado externo. A segunda revolução industrial em curso consagrava a Inglaterra como a grande potência mundial, embora outros países, revolucionados também pela grande indústria, despontassem como concorrentes. As exportações de capital, sob a forma de empréstimos públicos e investimentos diretos, impulsionariam a modernização de economias periféricas como a brasileira, que seriam providas de ferrovias, navegação a vapor, docas e serviços urbanos para responderem aos novos fluxos de matérias-primas e produtos industrializados. No Brasil, esse processo teve outras dimensões: abolição do tráfico negreiro, em 1850; expansão demográfica, consolidação política do Império de d. Pedro II e dos barões do café. Ao se iniciar o último quarto do século XIX, pareciam viver o apogeu de sua grandeza e estabilidade, e o Brasil, seu destino de país essencialmente agrícola.

Sede do estado monárquico centralizador, o Rio de Janeiro era um dos mais prósperos empórios comerciais e financeiros da América. No mesmo ritmo em que as fazendas do Vale do Paraíba absorviam o estoque final de escravos do país, pelo tráfico interprovincial, abriam-se nesta cidade grandes bolsões para o trabalho assalariado. A difusão das novas relações de trabalho era a expressão de um salto de qualidade na esfera da circulação de mercadorias, base da economia urbana. Não obstante a formação de manufaturas importantes, o setor produtivo continuava a ser um apêndice da importação e exportação.

Substituindo o transporte fluvial e em lombo de mulas, os trilhos das estradas de ferro D. Pedro II e Leopoldina articularam o Rio de Janeiro mais profundamente a suas retaguardas rurais. O transporte marítimo, revolucionado também pela energia a vapor, expandiu-se em combinação com um complexo de empresas comerciais e financeiras constituídas principalmente pelo capital britânico. O porto recebeu seus primeiros melhoramentos: armazéns de ferro e guindastes a vapor no cais da Alfândega, onde o braço escravo foi suprimido da movimentação de cargas.

Os serviços públicos — iluminação a gás, redes domiciliares de água e esgotos, limpeza e transportes urbanos etc. — instalados por empresas estrangeiras e, em alguns casos, nacionais, empregando assalariados, ajudaram a dissolver o sistema escravista de circulação desses elementos, assim como a economia doméstica em que se fundava a auto-suficiência das moradas senhoriais no espaço urbano. As companhias de bondes comandaram o espraiamento da malha urbana para além do antigo perímetro da Cidade Velha e seu desdobramento recente, a Cidade Nova.

Apesar da formação de novos bairros, a área central ia se tornando o *locus* de realidades críticas, oriundas da crescente incompatibilidade entre a antiga estrutura material e as novas relações econômicas e sociais que se enraizavam nela. As ruas estreitas e sinuosas eram congestionadas pelos novos fluxos de homens e mercadorias entre o terminal ferroviário, a orla do porto e o dédalo mercantil da cidade. No populoso Centro coexistiam escritórios e bancos, lojas, depósitos, oficinas, trapiches, prédios públicos, moradias particulares em sobrados e casas térreas, armazéns freqüentemente associados a cortiços e estalagens, velhos casarões aristocráticos subdivididos em cômodos exíguos e sujos para famílias inteiras de trabalhadores.

Uma multidão heterogênea, flutuante, morava e labutava na área central do Rio de Janeiro. Havia total contigüidade entre o mercado onde essa força de trabalho, agora livre, se punha à venda, e o mercado onde as diárias e os ganhos incertos se convertiam nos elementos indispensáveis à sua sobrevivência.

Ali irrompiam, todos os anos, as epidemias de febre amarela. As de varíola aconteciam em geral no inverno. O cólera atingiu o Rio de Janeiro nos anos 1855-56, e na cauda de outra pandemia, nos anos 1890, pouco tempo antes da chegada da peste bubônica. A tuberculose, as disenterias, a malária e outras doenças crepitavam como flagelos crônicos.

Os higienistas foram os primeiros a formular um discurso articulado sobre as condições de vida na cidade, propondo intervenções mais ou menos drásticas para restaurar o equilíbrio do "organismo" urbano que consideravam doente.

Situada numa planície pantanosa, rodeada pelo mar e pelas montanhas, a cidade sofria o efeito de dois fatores adversos, o calor e a umidade, esta proveniente da evaporação das águas do mar, dos pântanos e das chuvas, que não escoavam devido à pouca declividade do solo. Os pântanos eram considerados os principais focos de exalação de miasmas, os pestíferos gases que veiculavam os agentes causadores da febre amarela e de outras doenças. Os morros eram prejudiciais, porque impediam a circulação dos ventos purificadores e também porque por deles desciam as águas dos rios e das chuvas que estagnavam na vasta planície sobre a qual se estendia a maior parte construída do Rio.

No tocante aos aspectos urbanísticos, entre os fatores morbígenos sobressaíam as habitações, especialmente as "coletivas", onde se aglomerava a heteróclita multidão de "pobres" na área central do Rio de Janeiro. Os médicos incriminavam tanto os maus hábitos e a devassidão dos pobres como a ganância dos proprietários que especulavam com a vida humana em habitações pequenas, úmidas, desprovidas de ar e luz.

Os higienistas condenavam outros aspectos da estrutura material urbana e dos costumes e práticas tradicionais da cidade: corpos eram enterrados nas igrejas, no Centro da cidade; animais mortos eram atirados às ruas; por todos os lados havia monturos de lixo e valas a céu aberto; matadouros, açougues, mercados eram perigosos tanto do ponto de vista da integridade dos alimentos como por serem potenciais corruptores do ar; fábricas, hospitais e prisões se igualavam na ausência de regras higiênicas e disciplinares; as ruas estreitas e tortuosas dificultando a renovação do ar; as praias eram imundos depósitos de fezes e lixo; quase não havia praças nem arborização no Rio de Janeiro, que era assim como um corpo sem pulmão.

Os médicos higienistas puseram em evidência a maior parte dos "nós górdios" que os engenheiros depois tentariam desatar. A cidade edificada "sem método", segundo um gosto "medíocre", entregue a especuladores que punham os interesses econômicos acima da salubridade pública, deveria ser submetida a um plano racional que assegurasse a expansão para bairros mais salubres, a imposição de normas para tornar higiênicas as casas construídas; o alargamento de ruas, a abertura de avenidas e praças, a arborização; a instalação de redes de esgotos e água etc.

Os higienistas contribuíram para que fossem promulgadas as primeiras leis submetendo a normas e interdições o crescimento espontâneo da cidade, através de instituições cuja capacidade de influir nas decisões do Estado e do capital foi muito menor do que supõem os historiadores de viés foucaultiano. Ainda que não tenham conseguido evitar a repetição das epidemias, especialmente da febre amarela, os higienistas ajudaram a promover mudanças às vezes substanciais tanto nos padrões de sociabilidade como nas formas de organização do espaço urbano.

A medicina social que praticavam se mostrou eficaz, sobretudo na sedimentação de um discurso sobre o urbano, cujos argumentos principais repetem-se, até o início do século atual, com notável regularidade em tudo o que disseram ou escreveram os engenheiros, políticos, operários e capitalistas sobre a cidade. Esse discurso infiltrou-se no senso comum das elites e das camadas médias, que nos anos 1870 já constituíam uma influente "opinião pública", favorável a todo tipo de melhoramento que transformasse a capital do Império numa metrópole salubre e moderna.

Os debates sobre a urgência de sanear a capital agudizaram-se por força de duas epidemias de febre amarela muito violentas, as de 1873 e 1876, que causaram,

respectivamente, 3.659 e 3.476 óbitos numa população estimada em cerca de 270 mil habitantes. Nesse contexto, foi elaborado o primeiro plano urbanístico para o Rio de Janeiro, por uma Comissão de Melhoramentos da qual fazia parte o engenheiro Francisco Pereira Passos, na época inspetor das Obras Públicas.[2] Decorreriam no entanto, três décadas até que Pereira Passos e o governo federal submetessem o Rio de Janeiro à cirurgia reclamada pelos médicos desde 1850.

Febre amarela ceifando foliões. "O carnaval de 1876".
Revista Illustrada, 04.03.1876, ano 1, nº 10, p. 7.

A vacina de Domingos Freire

Em dezembro de 1879, quando as ruas e casas do Rio de Janeiro reverberavam o sol inclemente da "estação calmosa", ou submergiam debaixo de suas chuvas torrenciais, Domingos José Freire, catedrático de química orgânica na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, anunciou a descoberta de um microrganismo que julgava ser os causador da febre amarela. Propôs, também, um remédio contra a doença: injeções subcutâneas de salicilato de sódio, um anti-séptico e antipirético que a indústria alemã começara a fabricar em grande quantidade. As controvérsias a respeito do germe e do germicida envolveram médicos convencidos de que a febre amarela era produto de miasmas, de algum outro envenenamento químico ou ainda de fermentos inanimados; alopatas e homeopatas que propunham tratamentos rivais; doentes que os endossavam ou criticavam; e cronistas que escreviam com muito humor sobre as experiências feitas pelos médicos na capital brasileira.

Freire iniciara a carreira médica como cirurgião na Guerra do Paraguai (1864-70). Depois de obter a cátedra na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, viajou para a Europa, e durante o tempo em que lá permaneceu (1874-76) enviou à congregação da faculdade quatro relatórios contendo um inventário arguto dos progressos em curso na química, biologia e medicina, bem como um mapeamento detalhado do ensino médico nos locais que visitou (Bélgica, Viena, Paris, Alemanha, Suíça e Rússia). Os relatórios revelavam perfeita sintonia com o espírito que presidiu a reforma do ensino médico no Rio de Janeiro (1880-89): ênfase na ciência experimental e no ensino prático em laboratório. Além de ser um dos mentores intelectuais da reforma, Freire integrou a comissão incumbida de redigir a lei que a instituiu. Dos vários laboratórios criados então, o que deu a floração experimental mais exuberante foi o seu, o de química orgânica.[3]

No primeiro semestre de 1883, Domingos Freire desenvolveu uma vacina contra a febre amarela, com o *Cryptococcus xanthogenicus*, uma planta microscópica cuja virulência atenuou por meio de técnicas recém-concebidas

por Pasteur. Excetuando-se a vacina antivariólica, não havia ainda outro profilático dessa natureza para doenças humanas. As realizações de Pasteur nessa área restringiam-se ainda às vacinas contra o cólera das galinhas (1880) e o antraz ou carbúnculo hemático (1881). Seu ingresso nas patologias humanas, com a vacina anti-rábica, envolveria complexas injunções sociotécnicas superadas só em 1886.[4]

Circunstâncias inesperadas conduziram o professor de química à presidência da Junta Central de Higiene Pública, em fins daquele ano, tornando, assim, mais fácil a difusão de sua vacina pelos cortiços do Rio de Janeiro. A surpreendente receptividade que teve, primeiro entre os imigrantes, depois entre os nativos, deveu-se ao medo que a febre amarela inspirava e, também, ao apoio dos republicanos e abolicionistas, aos quais Freire era ligado.

Nas imprensas médica e leiga e na Academia Imperial de Medicina houve reações contraditórias, especialmente depois que a vacina recebeu o apoio tácito do imperador d. Pedro II e a entusiástica adesão de um "discípulo" de Pasteur, Claude Rebourgeon, veterinário francês contratado pelo governo brasileiro para iniciar aqui a produção da vacina animal contra a varíola. Em 1884, Rebourgeon apresentou a descoberta de Freire às academias de Medicina e das Ciências de Paris, onde obteve reações favoráveis de parte de personagens importantes da medicina francesa, como Vulpian e Bouley.[5]

Pelo menos 12.329 imigrantes e nativos do Rio de Janeiro e de outras cidades brasileiras foram inoculados com esta vacina entre 1883 e 1894. Durante esses anos, Freire publicou estatísticas bastante sofisticadas em comparação com os métodos quantitativos usados na época para aferir a eficácia de outros remédios e vacinas. Igualmente importante para explicar o alcance geográfico e a longevidade da vacina de Freire foi a trama de relações que o enredavam a outros caçadores de micróbios, associações médicas e científicas, autores de tratados que sistematizavam resultados alcançados pela bacteriologia, interesses coloniais e comerciais etc.

O mexicano Manoel Carmona y Valle era o mais notório rival do bacteriologista brasileiro. O *micrococcus tetragenus*

"A raiva vencida. Inoculação do jovem Meister ... Segundo a gravura do jornal Ilustration". O menino de nove anos, vindo da Alsácia, foi levado ao laboratório de Pasteur em 6 de julho de 1885, com mordidas profundas de cão raivoso. Pasteur, que era químico, consultou os drs. Vulpian e Grancher, que recomendaram o uso da vacina até então testada só em cães. Sob a pele do hipocôndrio direito, Meister recebeu, naquele mesmo dia, metade de uma seringa de Pravaz com o vírus proveniente de medula de coelho morto de raiva em 21 de junho, e conservada desde então ao abrigo da umidade. Fizeram-se ao todo 13 inoculações sucessivas de material cada vez mais virulento, até 16 de julho. Pasteur, que havia sofrido um acidente vascular cerebral aos 59 anos, observa o médico injetando a vacina. O sucesso do tratamento teve grande repercussão pública e viabilizou a criação do Instituto Pasteur de Paris. Segundo biografia do cientista francês publicada recentemente por Geison (1995), ele já tinha usado a vacina secretamente num homem que sobreviveu e numa criança que morreu. Meister trabalharia como porteiro do Instituto Pasteur até junho de 1940, quando se suicidou no momento em que as tropas alemãs invadiam Paris.

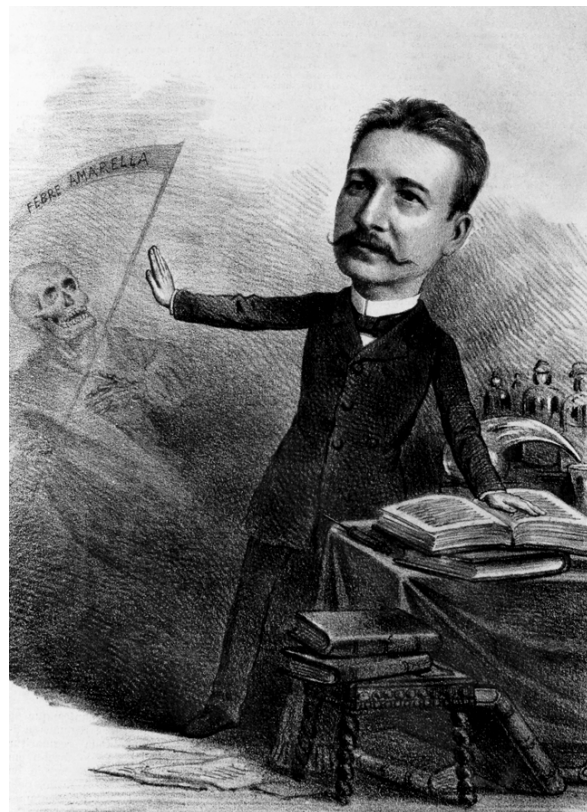
Reprodução/Coc/Fiocruz

de Finlay foi concebido como alternativa à alga de Freire, e eles se corresponderam na época em que o cubano usava mosquitos infectados em amarelentos como imunizantes vivos contra a doença. A vacina de Freire alcançou Porto Rico, Jamaica, as Guianas e outras colônias da França (ver a esse respeito Benchimol, 1999, pp. 119-68).

Em sua segunda viagem à Europa (dez. 1886-jul. 1887), Freire submeteu duas comunicações à Academia de Ciências de Paris, em co-autoria com Rebourgeon e um pesquisador do Museu de História Natural daquela cidade, Paul Gibier. Foi recebido também na Sociedade de Biologia, na Academia de Medicina e na Sociedade de Terapêutica Dosimétrica. Estes e outros fatos ocorridos em Paris repercutiram com força na capital brasileira e, ao regressar a ela, Freire foi recebido como o herói da "ciência nacional" por estudantes e professores das escolas técnicas e superiores do Rio de Janeiro, Minas Gerais e São Paulo, jornalistas de diversos periódicos, ativistas dos clubes republicanos e sociedades abolicionistas. Semanas depois, viajava a Washington, para participar do IX Congresso Médico Internacional, que aprovou resolução recomendando sua vacina à atenção de todos os países afetados pela febre amarela.[6]

Freire empataria o capital simbólico auferido nessas viagens nas polêmicas que iria sustentar nos anos 1890, período durante o qual as expectativas despertadas entre personalidades e instituições estrangeiras retrocederam para o silêncio complacente ou a condenação formal. A vazante começou com a conversão de Paul Gibier à hipótese de Koch e Le Dantec de que a febre amarela era causada por um bacilo similar ao do cólera. George Sternberg, presidente da American Public Health Association e, mais tarde, *surgeon general* dos Estados Unidos, produziu então o mais consistente e demolidor inquérito sobre as teorias e vacinas em voga no continente, ao mesmo tempo que buscava evidências em favor do suposto bacilo da febre amarela.[7]

Segundo os autores que escreveram sobre a história da doença, este relatório foi aceito pela comunidade científica internacional como prova de que os sul-americanos haviam fracassado em suas tentativas de isolar o micróbio e produzir uma vacina eficaz. Até o Instituto Pasteur, que mantivera prudente reserva, corroborou o inquérito norte-americano. Contudo, outras fontes mostram que Sternberg conduziu de forma muito inábil sua investigação no Rio de Janeiro, ajudando a robustecer o prestígio de Domingos Freire junto aos nacionalistas, positivistas e republicanos.

Domingos Freire na época em que dirigiu o Museu Nacional (1893-95). Óleo pertencente ao Museu Nacional.

"Dr. Domingos Freire, ilustre médico, autor da vacina contra a febre amarela. Talento distinto, investigador incansável, mais conhecido e apreciado no estrangeiro do que em seu próprio país". *Revista Ilustrada*, 1889, ano 14, nº 533, p. 8.

Paradoxalmente, o apogeu da carreira do brasileiro engendraria uma contradição fatal para sua vacina. À medida que as camadas médias urbanas aderiam a ela, entusiasticamente, mais vulnerável se tornava às críticas dos adversários, já que se ampliava a defasagem estatística entre a população vacinada — nativos, negros e imigrantes já "aclimatados", considerados imunes à febre amarela — e a população dos suscetíveis, constituída principalmente por imigrantes recém-chegados. As mudanças na composição social dos vacinados estão relacionadas às mudanças na forma pela qual a vacina se difundia. Numa época de crescente pessimismo em relação aos remédios para a doença, e de ceticismo quanto à viabilidade do saneamento do Rio de Janeiro, a vacina de Domingos Freire se tornava componente muito bem-vindo na relação dos clínicos com seus pacientes, e dos estabelecimentos filantrópicos com seus destituídos.

A deposição do governo monárquico e a proclamação da República, em novembro de 1889, aconteceram em meio a uma epidemia muito grave e, enquanto o novo governo negociava a federalização dos serviços de saúde, a vacina contra a febre amarela se transformou em instituição governamental.

No Brasil, o principal competidor de Freire era João Batista de Lacerda, um médico que deixou registro mais duradouro na historiografia por conta de pesquisas em fisiologia e antropologia. Sua vida profissional transcorreu quase integralmente no Museu Nacional do Rio de Janeiro, de que foi diretor por longo tempo (1895-1915). Lacerda e Freire iniciaram as investigações sobre febre amarela simultaneamente, no verão de 1879-80, mas o primeiro logo conquistou notoriedade em virtude de outra pesquisa: em 1881 anunciou que as injeções de permanganato de potássio constituíam antídoto eficaz contra a peçonha das cobras (e possivelmente, também, contra os "vírus", isto é, os venenos então associados à febre amarela e outras doenças). Duas a três décadas depois, o Instituto Butantã teria grande trabalho para desalojar o antídoto de Lacerda, amplamente utilizado pelos clínicos brasileiros, em proveito dos soros antiofídicos desenvolvidos por Vital Brazil.[8]

João Batista de Lacerda no laboratório de fisiologia do Museu Nacional, em 1902.
Museu Nacional/Arquivo iconográfico

Em 1883, quando Freire ultimava a preparação da vacina contra a febre amarela, Lacerda incriminou outro micróbio como o verdadeiro agente da doença. Seu *Fungus febris flavae* e microrganismos similares descritos na época tinham uma característica em comum: o polimorfismo, isto é, a capacidade de mudar de forma e função por influência do meio, sobretudo dos fatores climáticos. Zoólogos, botânicos e bacteriologistas tinham opiniões conflitantes a esse respeito. Pasteur e Koch consideravam o polimorfismo incompatível com a especificidade etiológica e com procedimentos experimentais rigorosos, mas outros investigadores reconheciam esta propriedade nos fungos, algas e bactérias que estudavam. A questão tinha a ver com os debates sobre a evolução e, também, com os problemas relacionados à classificação dos "infinitamente pequenos". Ainda era precária, e o termo genérico "micróbio" acabara de ser cunhado com o propósito, justamente, de contornar as confusas categorias taxonômicas usadas nos textos científicos da época, que prejudicavam a discussão da teoria dos germes entre os não especialistas .

Além de estabelecer uma relação de continuidade entre os paradigmas ambientalista e pasteuriano, o polimorfismo legitimava o argumento de que a febre amarela era um campo de investigações acessível apenas a cientistas americanos, pois só aí, nesse meio particular, a doença e seu agente se manifestavam com as características típicas. O polimorfismo foi o cimento utilizado por Lacerda para compor sua mais abrangente teoria sobre o tema, "O micróbio patogênico da febre amarela", apresentada à Academia Nacional de Medicina e ao Congresso Médico Pan-Americano em 1892-93, na época em que George Sternberg divulgava os resultados finais de seu inquérito. A tábula rasa feita pelo norte-americano no campo então atulhado de fungos e algas abria caminho aos bacilos, que iriam competir pela condição de agente causal da febre amarela. O panteísmo microbiano de Lacerda operava em sentido contrário: todas as descrições produzidas até então davam conta apenas de diferentes fases ou formas de um fungo proteiforme.

Oswaldo Cruz em meados da década de 1890, quando começava a carreira profissional. Coc/Fiocruz.

Os trabalhos de Sternberg e Lacerda mostram que as técnicas da bacteriologia, os instrumentos e conceitos utilizados na exploração do mundo microbiano estavam progredindo rápido à medida que os anos 1880 davam lugar aos 1890. Isso ajudava a erodir teorias estabelecidas, a mudar não apenas a visão mas também o ponto de vista daquele estranho universo de seres vivos.

Naqueles mesmos anos, em meio a desafios sanitários sem precedentes enfrentados pela sociedade brasileira, uma nova geração de bacteriologistas despontou em conflito aberto com os mestres que a haviam introduzido à teoria dos germes. Francisco Fajardo, Eduardo Chapot Prévost, Carlos Seidl, Oswaldo Cruz e outros médicos recém-formados haviam passado pelo laboratório de Freire. Os "discípulos" colidiram com ele quando seus amigos republicanos, agora no poder, o nomearam diretor do Instituto Bacteriológico Domingos Freire, instituição federal que tinha atribuições tão amplas quanto aquelas conferidas pelo governo de São Paulo ao Instituto Bacteriológico criado concomitantemente naquele estado (Benchimol, 1999, pp. 223-48, 299-344). São conhecidas as polêmicas que seu diretor, Adolfo Lutz,[9] travou com os clínicos locais a propósito de febres que estes chamavam por diversos nomes, atribuindo-as às condições telúricas locais, e que Lutz diagnosticava como febre tifóide ou malária, baseando-se na identificação do bacilo de Eberth ou do hematozoário de Laveran. As chamadas "febres paulistas" levaram-no a empreender o primeiro inquérito epidemiológico sobre a malária em São Paulo.

Ao mesmo tempo, no Rio de Janeiro, Francisco Fajardo e outros jovens bacteriologistas também investigavam o parasito da malária. O primeiro trabalho "original" publicado pelo Instituto Bacteriólogico Domingos Freire colocou o inventor da vacina contra a febre amarela no centro dessa controvérsia. Freire identificou no interior de São Paulo a "febre biliosa dos países quentes", que classificou como uma modalidade de malária causada por bacilo similar àquele descrito por Klebs e Tommasi-Crudeli (*B. malariae*, 1878), os dois principais adversários de Laveran. Fajardo e seu grupo trocavam cartas e preparados biológicos com o bacteriologista francês e com Camilo Golgi. Com seu auxílio, refutaram o argumento de Freire, calcado na geografia médica francesa, segundo o qual a

diversidade de climas acarretava diversidade de "espécies infecciosas" e, conseqüentemente, de microrganismos patogênicos, uma lei biológica que excluiria a suposta universalidade do hematozoário de Laveran e da própria malária.[10]

Este foi apenas um dos episódios do conflitivo processo transcorrido nos anos 1890, envolvendo diversos atores sociais em desacordo sobre o diagnóstico, a profilaxia e o tratamento de doenças que grassavam epidemicamente nos centros urbanos do Sudeste brasileiro, já convulsionado pelo colapso da escravidão, a enxurrada imigratória, as turbulências políticas decorrentes da proclamação da República e as turbulências econômicas associadas à crise do café e à nossa revolução industrial retardatária.

Outro episódio bem documentado pela historiografia brasileira foi a chegada da peste bubônica a Santos, em 1899, e as controvérsias suscitadas pelo diagnóstico feito por Lutz, Vital Brazil, Chapot Prévost e Oswaldo Cruz, e contestado pelos clínicos e comerciantes daquela movimentada cidade portuária, que escoava grande parte da produção cafeeira do Brasil. O aparecimento da peste acarretou a criação dos institutos soroterápicos de Butantã e de Manguinhos. O primeiro, chefiado por Vital Brazil, logo iria se desprender do Instituto Bacteriológico de São Paulo, singularizando-se pelos trabalhos fundamentais na área do ofidismo. Oswaldo Cruz assumiu a direção técnica do Instituto Soroterápico Federal, inaugurado no Rio de Janeiro em julho de 1900, cargo que o levaria à direção da Saúde Pública três anos depois (Benchimol e Teixeira, 1993).

Sua primeira experiência importante como bacteriologista a serviço da saúde pública ocorreu em 1894-95, com a epidemia de cólera no Vale do Paraíba, a coluna vertebral da economia cafeeira. Os laudos produzidos nos laboratórios que Oswaldo Cruz, Francisco Fajardo e Chapot-Prévost mantinham em suas próprias residências e no laboratório público paulista, identificando a presença do bacilo no Vale do Paraíba, municiaram o rigoroso programa de desinfecções, isolamento e quarentenas implementado em cidades, portos e estações ferroviárias do Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais.

Sociedade Mercantil

Dr. Domingos Freire & Co.
Praça da Acclamação, N. 2
Capital a realizar 300:000$000 ouro

Ill. Sr. ____________________

Telegramma: CANAGLIA-Rio

Amigo e Senhor,

Temos a honra de informar V. S. que em data de hoje organizamos n'esta Praça uma sociedade mercantil sob a razão social:

Dr. Domingos Freire & C.

para o negocio de **MICROCOCCOS XANTHOGENICOS** *por atacado.*

Animados na esperança de apanhar á primeira occasião o capital de

300:0000$000 ao cambio de 27d

resolvemos chamar o auxilio de bons empregados para introduzir (custe o que custar) os nossos productos no mercado. Portanto, deliberamos mandar para o interior o nosso socio viajante

DR. CAMPOS DA PAZ

para o fim de arranjar freguezes, fazendo uso de todos os meios para a propaganda da nossa Casa.

Aproveitamos do ensejo para informar os nossos bons amigos, que os Micrococcos Xantogenicos *em caixas de 44 latas de 1/2 libbra, não devem ser confundidas com os microbios hyctherrides que anda matando pelo estado de S. Paulo um mascate italiano, visto que além da bondade do producto, a nossa mercadoria tem ao menos a vantagem de não prejudicar o movimento diario da empreza funeraria.*

Aguardando suas ordens, somos de

V. S.
Criados Att. Obrig.

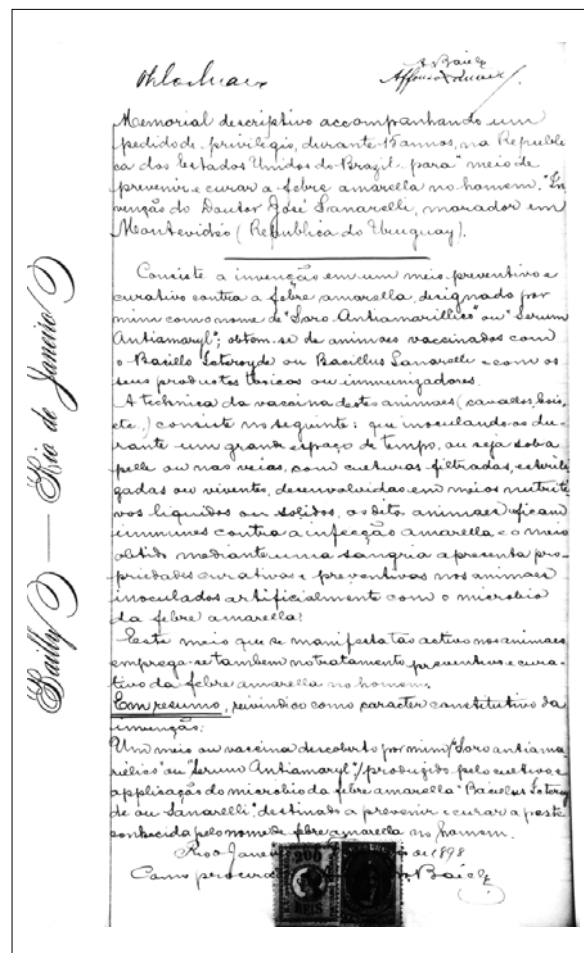
Dr. Domingos Freire & C.

Rio de Janeiro, 3 de Março de 1898.

Panfleto anônimo que ilustra a guerra entre os partidários de Sanarelli e de Freire. Foi enviado a Campos da Paz pelo diretor de Saúde Pública, Nuno de Andrade, que manuscreveu: "Como verás pelo prospecto acima, fundou-se aqui uma nova empresa, que conta com a tua aprovação. Mandaram-me este exemplar pelo correio. Provavelmente foram os interessados. Chamo para ele a tua atenção. Quem há sido o encarregado de distribuí-lo? Vou ver se consigo saber para t'o dizer".
Coc/Fiocruz.

Como chefe de um instituto também oficial, Domingos Freire apoiou os adversários do cólera e da intervenção federal. Com o seu laudo, respaldou os clínicos interioranos que diagnosticavam diarréias determinadas por fatores locais, contestando a presença do bacilo de Koch. O principal oponente de Koch na Europa era Max von Pettenkoffer. A teoria do higienista bávaro sobre o papel crucial das condições climáticas e, sobretudo, telúricas na ativação ou inatividade dos germes do cólera e de outras doenças exercia considerável influência não apenas sobre a questão sanitária do Vale do Paraíba como sobre a compreensão da febre amarela, já que permitia explicar o caráter sazonal e a especificidade geográfica da doença. Tanto é assim que o saneamento do solo e a drenagem do subsolo do Rio de Janeiro tinham constituído as medidas mais urgentes dentre aquelas votadas no Segundo Congresso Nacional de Medicina e Cirurgia, em 1889, para suprimir as epidemias que devastavam a capital brasileira. E em 1892, Floriano Peixoto, chefe do governo republicano provisório, tentara contratar Pettenkofer para que arrancasse a febre amarela do solo do Rio de Janeiro.[11]

Novas descobertas incriminando bacilos como os agentes da doença e propondo, agora, profiláticos similares ao soro antidiftérico recém-desenvolvido por Bhering e Roux afloraram dois anos depois da crise do cólera. A descoberta mais importante foi feita por Giuseppe Sanarelli, um experiente bacteriologista italiano que trabalhara com Golgi em Pavia, e Metchnikoff, no Instituto Pasteur, antes de ser contratado para implantar a higiene experimental em Montevidéu. Com o auxílio dos jovens bacteriologistas do Rio de Janeiro, pôs-se imediatamente no encalço do germe da febre amarela e, em concorrida conferência na capital uruguaia, em junho de 1897, anunciou a descoberta do bacilo icteróide. Meses depois, iniciou em São Paulo os testes de campo de um soro curativo. Seus lances rápidos obrigaram diversos bacteriologistas brasileiros a destamparem os resultados parciais ou finais alcançados no mesmo território de pesquisa.[12]

A opinião pública do Rio de Janeiro e de outras cidades vitimadas pela febre amarela já assimilara a noção de que ela era causada por um dos micróbios inscritos na agenda do

Em 10 de junho de 1897, Giuseppe Sanarelli anunciou no teatro Sólis, em Montevidéu, a descoberta do bacilo icteróide perante larga audiência formada por autoridades uruguaias e bacteriologistas de diversos países sul-americanos. Em fevereiro de 1898, veio a São Paulo para testar o soro antiamarílico que desenvolvera, tendo o cuidado de registrar na Seção de Privilégios Industriais do Ministério da Indústria, Viação e Obra Públicas, Justiça e Negócios Interiores a patente do imunobiológico.
Arquivo Nacional

debate científico ou, quem sabe, não descoberto ainda. O relativo consenso fundamentado na teoria miasmática a respeito do que se devia fazer para higienizar portos como o do Rio de Janeiro deu lugar a um impasse e a candentes controvérsias sobre os elos que deviam ser rompidos na cadeia da insalubridade urbana. As escolhas variavam conforme os hábitats e necessidades específicas de cada germe incriminado e o ponto de vista dos vários atores sociais interessados na reforma do espaço urbano.

A nova safra de germes da febre amarela foi recebida com exasperação pelas categorias sociais e profissionais que pressionavam pelo tão esperado saneamento do Rio de Janeiro. A incapacidade dos médicos de decidirem, intramuros e interpares, quem havia encontrado o meio de desatar o nó górdio da saúde pública brasileira levou, inclusive, à proposição, no Congresso e na imprensa, de tribunais onde a questão pudesse ser dirimida.[13] Mas não foram os procedimentos de validação acadêmicos que puseram fim às controvérsias sobre a etiologia e profilaxia da febre amarela. Foi um deslocamento radical na abordagem da doença, que levou a nova geração de bacteriologistas para o proscênio da saúde pública, sob a liderança de Oswaldo Cruz.

Da etiologia à transmissão da febre amarela

As narrativas sobre a vitória da medicina científica contra a febre amarela privilegiam ora os Estados Unidos, ora Cuba, conforme o valor atribuído a dois episódios: a formulação da hipótese da transmissão pelo mosquito, por Carlos Juan Finlay, em 1880-81, ou sua demonstração pela equipe chefiada por Walter Reed, em 1900. Uma questão crucial proposta pelos autores é por que decorreram vinte anos entre um e outro episódio, se a verificação da transmissão pelo mosquito não requereu mais do que algumas semanas para se efetuar.

Para Nancy Stepan (1978), os ingredientes essenciais da teoria já estavam dados. O interregno se deve a obstáculos sociais e políticos: o desinteresse da metrópole espanhola pela ciência, o ceticismo decorrente da convicção de que a doença estava enraizada no solo cubano; a prolongada guerra de independência e a ocupação de Cuba pelos Estados Unidos. Para François Delaporte (1989), Finlay e os norte-americanos tinham idéias diferentes sobre o mosquito: para o primeiro, era um meio mecânico de transmissão; para os segundos, um hospedeiro intermediário vinculado a um processo biológico mais complexo. A decisão de Finlay de tomar o mosquito como objeto de estudo e o tempo decorrido entre a proposição e a confirmação de sua teoria são enigmas cuja explicação residiria na medicina tropical inglesa, nas relações de filiação conceitual que ligam o médico cubano a Patrick Manson, e Walter Reed a Ronald Ross.

Para Delaporte, a hipótese de Finlay ficou no limbo durante vinte anos, porque este foi o tempo necessário para se esclarecer o modo de transmissão da malária. Quando Ross demonstrou, em 1898, que o mosquito era o hospedeiro intermediário do parasito da malária, tornava-se inevitável a suposição de que cumprisse idêntico papel na febre amarela, cujo diagnóstico clínico, diga-se de passagem, sempre se confundiu com o da malária.

Desde o começo dos anos 1890, foram se multiplicando na imprensa médica e leiga do Rio de Janeiro as especulações sobre o papel dos insetos na transmissão de doenças, inclusive a febre amarela. Eram vistos não como hospedeiros de parasitos, mas principalmente como agentes mecânicos de transmissão de germes. Suspeitava-se de mosquitos, percevejos, pulgas, carrapatos e, sobretudo, das moscas, que passivamente transportavam os micróbios até os alimentos e daí à boca, a "porta de entrada" do organismo humano. O fato de serem insetos tão comuns nas cidades parece haver facilitado sua incorporação ao imaginário coletivo como fonte de perigo, zunindo na atmosfera ainda enevoada por miasmas.[14]

A impressão que nos dão os artigos escritos a esse respeito é que as partes componentes das teorias microbianas eram como que 'imantadas' pelo campo de força da medicina tropical. Novos elos vivos eram encaixados nos constructos elaborados para explicar a transformação extracorporal do micróbio da febre amarela. Nas teorias existentes, o meio

exterior era um agente compósito, orgânico e inorgânico, urbano e litorâneo, quente e úmido, onde os fungos, algas e bacilos cumpriam parte de seu ciclo vital antes de adquirirem a capacidade de infeccionar os homens, apenas em certas estações do ano e em certas regiões geográficas. As teias que esses microrganismos percorriam, interligando solo, água, ar, alimentos, navios, casas e homens, acolhiam com dificuldade os insetos postos em evidência pela medicina tropical.

As experiências realizadas em Cuba, em 1900, formam, sem dúvida, um divisor de águas na história da febre amarela. Se não sepultaram, de imediato, os germes já incriminados, afastaram a saúde pública das intermináveis querelas sobre a etiologia da doença, viabilizando ações capazes, 'por um tempo', de neutralizar as epidemias nos núcleos urbanos litorâneos da América.

Stepan (1978) mostra que os norte-americanos só se renderam à teoria de Finlay quando ficou patente sua incapacidade de lidar com a febre amarela em Cuba. Parece ter sido importante, também, a confluência, naquela ilha, dos médicos norte-americanos, voltados para um programa de pesquisas bacteriológicas, com os ingleses, que exploravam a fértil problemática dos vetores biológicos de doenças.

Em 1900, Walter Myers e Herbert. E. Durham, da recém-fundada Liverpool School of Tropical Medicine, iniciaram uma expedição ao Brasil para investigar a febre amarela. O encontro com os médicos norte-americanos e cubanos, em junho, foi uma escala da viagem que resultou na implantação de um laboratório que funcionou intermitentemente na Amazônia até a década de 1930.[15] Durham e Myers (1900) traziam uma hipótese genérica — a transmissão da febre amarela por um inseto hospedeiro — que ganhou maior consistência com as informações recolhidas em Cuba. No artigo que publicaram em setembro, expressaram seu ceticismo em relação ao bacilo de Sanarelli, elogiaram as idéias de Finlay e demarcaram incógnitas que deixavam entrever os contornos do vetor animado da febre amarela. Se os norte-americanos não tivessem enveredado por este caminho, talvez a teoria de Finlay houvesse sido confirmada pelos ingleses, no Norte do Brasil.

Em agosto de 1900, Lazear iniciou as experiências com os mosquitos fornecidos por Finlay, enquanto Carrol e Agramonte se dedicavam à refutação do bacilo de Sanarelli, que havia sido confirmado por médicos do Marine Hospital Service. Em setembro, Lazear faleceu em conseqüência de uma picada acidental. Walter Reed redigiu às pressas a "Nota preliminar", apresentada no mês seguinte à XXVIII reunião da American Public Health Association, em Indianápolis. E tomou a si a tarefa de fornecer a confirmação dos trabalhos de Lazear, através de uma série de experiências destinadas a provar que o mosquito era o hospedeiro intermediário do "parasito" da febre amarela; que o ar não transmitia a doença e que os *fomites* não eram contagiosos. Em seguida, a comissão retomou as experiências relacionadas ao agente etiológico, mas se deparou com ambiente já desfavorável à utilização de cobaias humanas. Foi isso, assegura Lowy, que a impediu de provar que o agente era um "vírus filtrável".[16]

Os resultados foram apresentados ao III Congresso Pan-Americano realizado em Havana, em fevereiro de 1901, ao mesmo tempo que William Gorgas dava início à campanha contra o mosquito naquela cidade.

Já a partir de janeiro de 1901, as comissões sanitárias que atuavam no interior de São Paulo incorporaram o combate ao mosquito ao repertório híbrido de ações destinadas a anular tanto o contágio como a infecção da febre amarela. Em Ribeirão Preto (1903), abandonaram-se as desinfecções, prevalecendo a "teoria havanesa" como diretriz soberana, ao mesmo tempo que Emilio Ribas, diretor do Serviço Sanitário de São Paulo, e Adolfo Lutz, diretor de seu Instituto Bacteriológico, reencenavam as experiências dos norte-americanos (dez. 1902-maio 1903) para neutralizar as críticas dos médicos alinhados com a teoria de Sanarelli (Ribas, 1903; Cerqueira, 1954).

Para Nuno de Andrade (1902), diretor do Serviço Federal de Saúde Pública, a descoberta de Finlay acrescentava apenas um elemento novo à profilaxia da febre amarela. Seus defensores restringiam ao homem e ao mosquito todos os fios do problema. "Confesso que a hipótese da inexistência do germe da febre amarela no meio externo me perturba

seriamente," - declarou Andrade - "porque os documentos científicos, e a nossa própria observação têm amontoado um mundo de fatos que serão totalmente inexplicáveis se as deduções da profilaxia americana forem aceitas na íntegra." Apontava experiências que não tinham sido feitas para excluir percursos alternativos do germe, para anular a possibilidade de que os mosquitos sãos se infectassem nos objetos contaminados ou para verificar as propriedades infectantes dos dejetos do *Stegomyia fasciata* (atual *Aedes aegypti*).

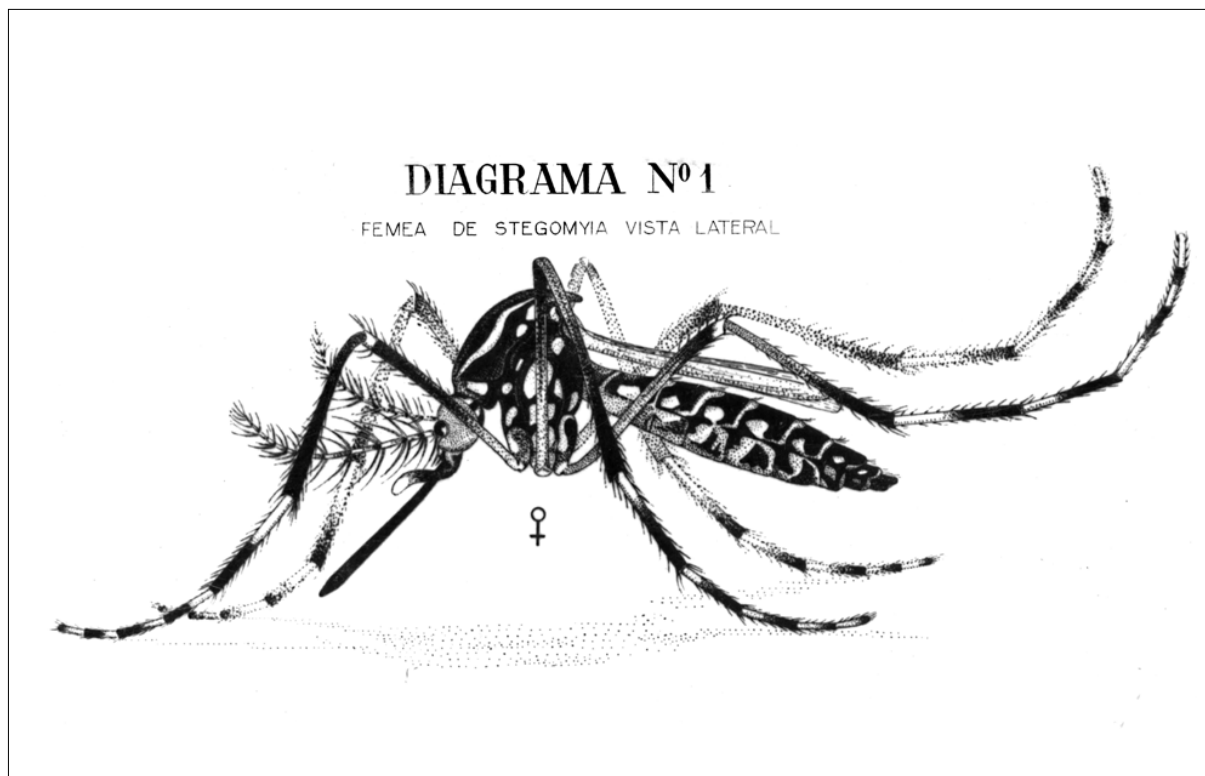
A indeterminação do micróbio deixava a teoria havanesa exposta a outras dúvidas perturbadoras. O sangue injetado podia transmitir a doença imediatamente, mas sugado pelo mosquito, só depois de 12 dias. Isso era explicado por meio de uma analogia com as transformações sofridas pelo parasita da malária no *Anopheles*. O fato de serem os mosquitos vetores de ambas os germes não implicava a identidade de seus ciclos vitais. Nuno de Andrade considerava fato provado a transmissão da febre amarela pelo *Stegomyia*, mas as deduções profiláticas lhe pareciam arbitrárias e a guerra ao mosquito em Cuba, mera "obra de remate" das medidas sanitárias que as autoridades militares tinham executado antes.

Esse foi o cerne do confronto que se deu no V Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia, realizado no Rio de Janeiro, em meados de 1903. Os partidários da teoria havanesa, liderados por Oswaldo Cruz, chamados de "exclusivistas", tudo fizeram para obter o aval da corporação médica à nova estratégia de combate à febre amarela, com a exclusão da antiga, enfrentando cerrada oposição dos "não convencidos", entre os quais se incluíam, diga-se de passagem, alguns antigos tropicalistas baianos.

A verdade é que as teses da Comissão Reed ainda estavam *sub judice*. A Marinha norte-americana tinha enviado os drs. J. Rosenau, H. B. Parker e G. Beyer a Vera Cruz, no México. De acordo com artigo publicado no começo de 1901, em *The Lancet* e na *Revista Medica de S. Paulo,* Durham e Myers, os médicos de Liverpool estacionados em Belém, tinham descartado os protozoários como agentes da febre amarela, encontrando só bacilos nos órgãos de amarelentos mortos (ver também Gouveia, 1901).

Desenho de J. Carlos representando Oswaldo Cruz sob a forma de mosquito, montado numa seringa, em alusão à vacina antivariólica, com o olhar posto em Cuba, de onde provinha a "teoria havanesa", de Carlos Juan Finlay, sobre a transmissão da febre amarela pelo *Stegomyia fasciata*, que passou a chamar-se depois *Aedes aegypti*. Revista *Tagarela*, 1903.

Os mais importantes aliados dos "exclusivistas" norte-americanos e brasileiros foram os pesquisadores do Instituto Pasteur de Paris que desembarcaram no Rio de Janeiro em novembro de 1901. Durante os quatro anos de permanência na cidade, Émile Roux, Paul-Louis Simond e A. Tourelli Salimbeni (que se retirou mais cedo por motivos de saúde) puderam observar de perto os fatos biológicos e sociais produzidos na cidade que serviu como o primeiro grande

Desenho da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*. Desenho Coc/Fiocruz

laboratório coletivo para o teste de uma campanha calcada na teoria culicidiana, sob condições políticas que não eram as da ocupação militar.[17]

Oswaldo Cruz

Em 1903, o paulista Francisco de Paula Rodrigues Alves, grande fazendeiro de café, tornou-se o quarto presidente da República brasileira (1903-1906). Como presidente de São Paulo (1900-02), apoiara as medidas adotadas por Ribas e Lutz em prol da teoria de Finlay. Rodrigues Alves assumiu a presidência do Brasil numa conjuntura econômica favorável, o que lhe permitiu converter o saneamento da capital federal em ponto básico de seu programa de governo. O engenheiro Francisco Pereira Passos foi nomeado prefeito do Rio de Janeiro com poderes excepcionais, inclusive o Legislativo municipal suspenso para que pusesse em marcha a reforma urbana inspirada na que Haussmann executara quatro décadas antes em Paris (Benchimol, 1992). O saneamento ficou a cargo de Oswaldo Cruz, que assumiu a direção da Saúde Pública com o compromisso de derrotar a febre amarela, a varíola e a peste bubônica.

Centro do Rio de Janeiro em 1910. Detalhe de uma mapa de Carlos Aenishänslin representando as inovações urbanas materializadas na época de Pereira Passos e Oswaldo Cruz: avenida Central, já rebatizada para avenida Rio Branco, praça Mauá e o novo cais margeado pela avenida Rodrigues Alves, avenida Beira-Mar na outra extremidade do trapézio etc. O mapa destaca muitos dos palácios edificados nas novas avenidas.
Ferrez, 1982, p. 14.

Francisco Pereira Passos, prefeito do Rio de Janeiro de dezembro de 1902 a 1906.
Reprodução/Coc/Fiocruz

Aspecto da avenida Central, atual Rio Branco, recém-inaugurada. Rio de Janeiro, RJ, década de 1910.
Reprodução/Coc/Fiocruz

Trecho das demolições para a abertura da avenida Central, entre as ruas General Câmara e Santa Luzia. Rio de Janeiro, RJ, cerca de 1904.
Reprodução/Coc/Fiocruz

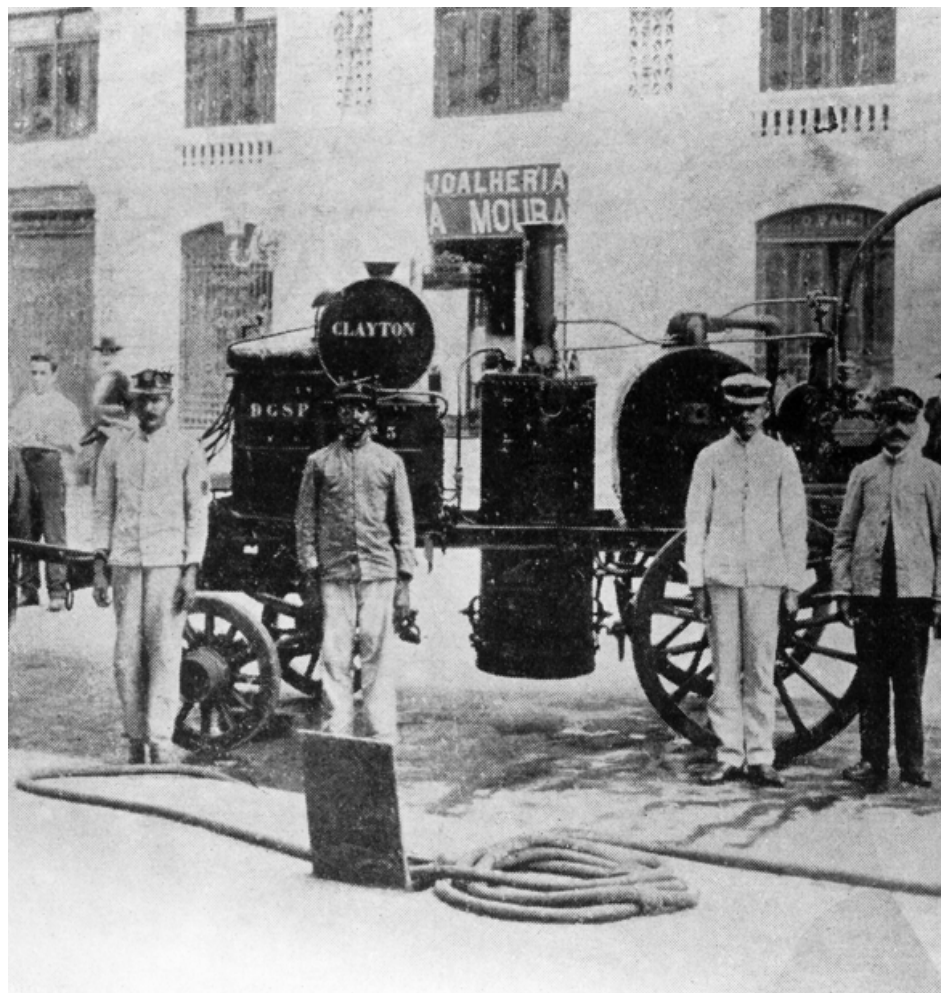
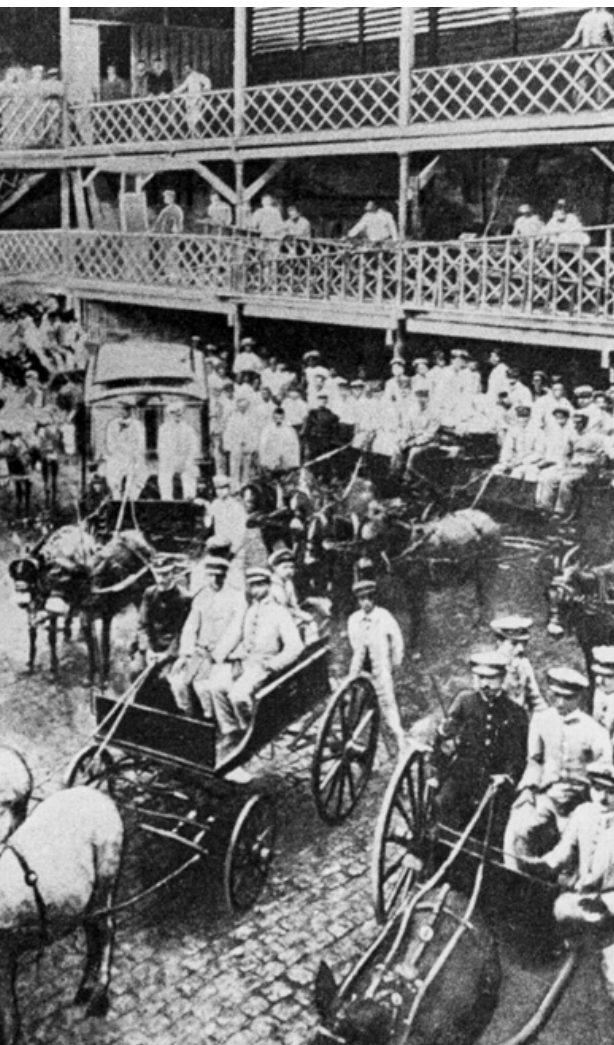
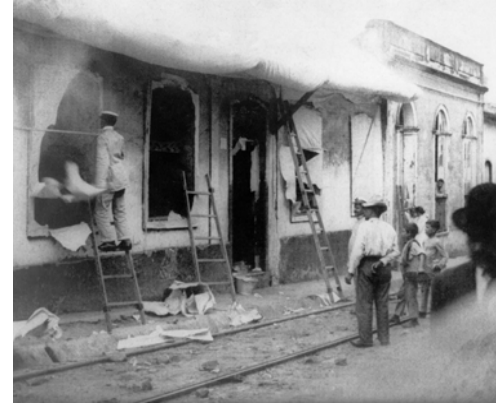
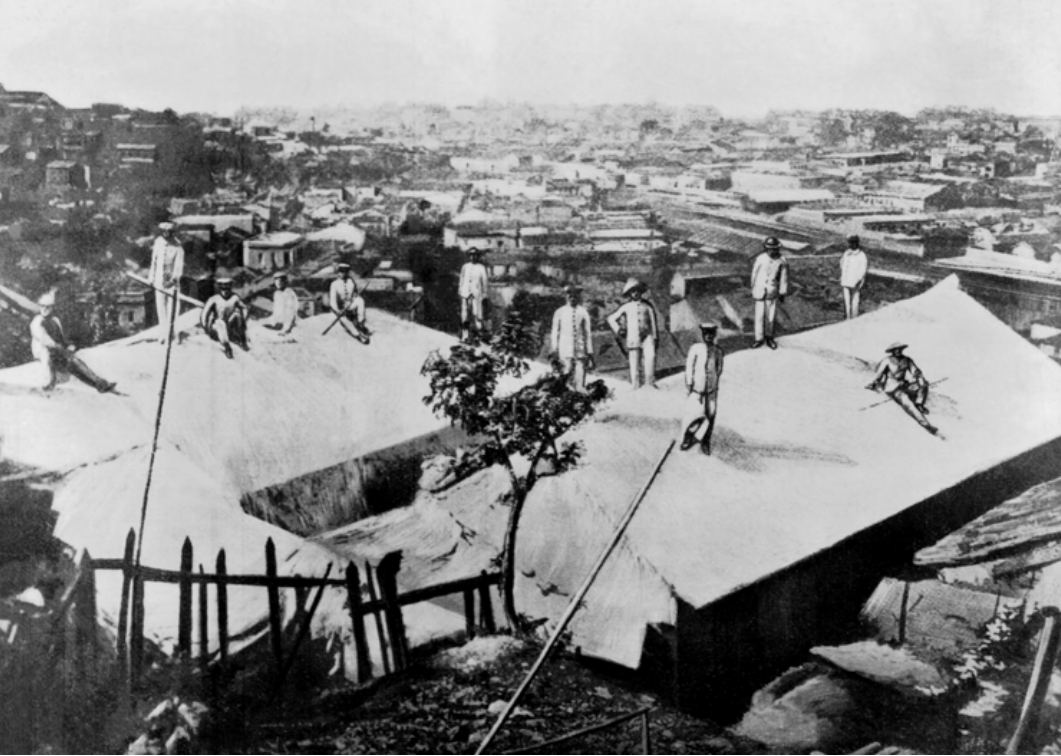
Vista da rua Primeiro de Março tomada do morro do Castelo, antes da reforma urbana de 1903-6.
Reprodução/Coc/Fiocruz

Barracão de madeira componente da estalagem existente nos fundos dos prédios nº 12 a 44 da rua do Senado, Rio de Janeiro, 27 de março de 1903.
Foto: Augusto Malta
Arquivo Geral da Cidade do Rio de Janeiro

Chamamos a atenção para um aspecto contraditório da relação entre esses personagens que habitualmente são encarados como faces da mesma moeda. Os componentes do plano de remodelação urbana começaram a ser projetados em meados dos anos 1870, senão antes, fundamentando-se na higiene dos miasmas, que tinha como característica a desmedida ambição: cada doença a vencer requeria batalhas num leque muito amplo de frentes, contra as forças da natureza, a topografia das cidades e os mais variados aspectos da vida econômica e social. Parafraseando Latour (1986, 1984), o pasteuriano Oswaldo Cruz, de posse do micróbio ou do hospedeiro específico a cada doença, pôde assinalar as batalhas prioritárias capazes de conduzir as hostes da higiene às vitórias que tanto almejavam.

Pereira Passos e os engenheiros do governo continuavam a usar o velho discurso da higiene para justificar as intervenções no espaço urbano, ao passo que Oswaldo Cruz elegia um número limitado de doenças, focalizava os vetores da febre amarela e peste bubônica e dava ênfase à vacina, que não fugia à imagem de um ponteiro direcionado para o flanco da varíola. Estas setas conferiram nitidez às ações de suas brigadas sanitárias no contexto caótico, tumultuário, do "embelezamento" do Rio de Janeiro. Ao combater a febre amarela em Belém do Pará, em 1909, não precisaria mexer no casco antigo da cidade.

No Rio de Janeiro, sua principal campanha começou com a criação do Serviço de Profilaxia da Febre Amarela, em abril de 1903. A cidade foi repartida em dez distritos. A seção encarregada dos mapas e das estatísticas epidemiológicas fornecia coordenadas às brigadas de mata-mosquitos, que percorriam as ruas neutralizando depósitos de água com larvas do *Aedes aegypti*. Outra seção expurgava com enxofre e píretro as casas, depois de cobri-las com imensos panos de algodão, para matar o mosquito em sua forma alada. Os doentes mais abastados eram isolados em suas próprias residências e os pobres iam para os hospitais públicos.

Serviço de Profilaxia da Febre Amarela, situado na rua do Lavradio, em cujo pátio concentravam-se as turmas encarregadas do expurgo e desinfecção das casas notificadas. Rio de Janeiro, RJ, entre 1903 e 1906.
Coc/Fiocruz.

Turma do Serviço de Profilaxia de Febre Amarela preparando-se para introduzir num prédio o gás Clayton, para matar o *Aedes aegypti* em sua forma alada.
Rio de Janeiro, RJ, entre 1903 e 1906.
Coc/Fiocruz

Preparação das casas para a destruição dos mosquitos por vapores de enxofre, rotina do Serviço de Profilaxia de Febre Amarela do Departamento Geral de Saúde Pública durante os anos de 1903 a 1906, na cidade do Rio de Janeiro.
Torres, 1913.
Reproduções/Coc/Fiocruz

“Recebida a notificação de um caso de febre amarela pelo Serviço de Profilaxia, partia imediatamente, como num serviço de incêndio, um carro, que estava sempre pronto, levando uma turma pertencente à Seção de Isolamento e Expurgo (...); examinado o doente pelo médico, e verificado que ele se achava nos três ou quatro primeiros dias da moléstia, procedia-se, ato contínuo à sua proteção contra a picada dos mosquitos (...). Se o domicílio não se prestava a isso, o doente era transportado para o Hospital de S. Sebastião em carros protegidos contra os mosquitos (...). Num e noutro caso, a casa do doente e as casas vizinhas, dentro de um raio de cem metros, eram tratadas pelos vapores de enxofre; em toda a zona eram destruídas as larvas de mosquitos que se encontrassem (...). Os humildes mata-mosquitos trabalhavam pelo sistema de “arrastão”; iam de casa em casa, mal recebidos muitas vezes, examinando cuidadosamente todos os depósitos com água (...), limpando valas e terrenos baldios, subindo nos telhados para inspecionar as calhas, espalhando-se por todas as ruas e praças dos dez distritos sanitários em que a cidade fora dividida” (Franco, 1969, pp. 87-8). As seqüências que se vêem nesta página documentam o expurgo no interior de uma casa e o nascimento de um *Aedes aegypti* localizado em um depósito de água.

Filme Febre Amarela/Cinemateca Brasileira

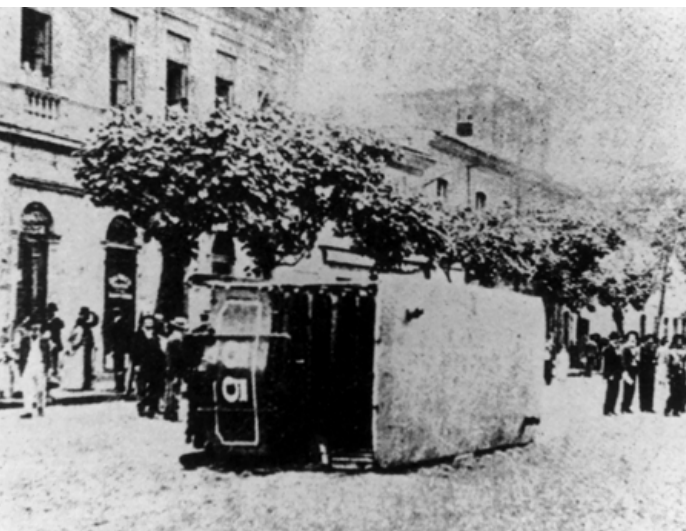
As pessoas vitimadas pela peste e outras doenças contagiosas eram conduzidas, com seus pertences, para um dos desinfectórios da cidade e, em seguida, isoladas. O esforço de desratizar o Rio de Janeiro redundou em milhares de intimações a proprietários de imóveis para que removessem entulhos, suprimissem porões e impermeabilizassem o solo. A compra de ratos pela Saúde Pública gerou ativa indústria de captura e até criação da exótica mercadoria.

Grupo reunido no Hospital São Sebastião em 25 de maio de 1905, por ocasião da visita do diretor-geral da Saúde Pública à Missão Pasteur, ali baseada. Na primeira fila (sentados), da esquerda para a direita: drs. Figueiredo de Vasconcelos, Rocha Lima, Émile Roux, Oswaldo Cruz, Paul Louis Simond, Francisco Fajardo e Alberto Cunha. Na segunda fila (de pé), dr. Zeferino Meirelles, engenheiro Luiz de Morais Junior (construtor de Manguinhos), drs. Ferrari, Aben-Athar, Julio Monteiro, L. de Aquino, Carlos Seidl e os internos Oberlander, O. Ayres e T. Vianna. Na terceira fila, o interno Mario Piragibe, o escrivão Raul Mendonça, o ajudante Eduardo Aguiar e os farmacêuticos Martins e Imbús.
Coc/Fiocruz

Vista geral do Desinfectório de Botafogo, inaugurado em 1905 por Oswaldo Cruz, na rua General Severiano. Hoje abriga o Hospital Rocha Maia.
Torres, 1913.

Pavilhões do Hospital São Sebastião, no Caju, para onde eram removidas as vítimas das doenças infecciosas, sobretudo os pobres que não tinham condições de serem isolados em suas residências. Segundo o paradigma de arquitetura hospitalar da época, cada pavilhão era destinado ao isolamento de uma doença, valorizando-se o uso de materiais perecíveis, como a madeira, e até mesmo o papel machê, que pudessem ser destruídos em caso de contaminação. Rio de Janeiro, RJ, 1913.
Torres, 1913.

O combate à varíola dependia da vacina. Seu uso já fora declarado obrigatório no século XIX por leis jamais cumpridas. Em junho de 1904, Oswaldo Cruz apresentou ao Congresso projeto de lei reinstaurando a obrigatoriedade da vacinação e revacinação em todo o país, com cláusulas rigorosas que incluíam multas aos refratários e a exigência de atestado para matrículas em escolas, acesso a empregos públicos, casamentos, viagens etc.

Recrudesceu, então, a oposição ao governo, tendo como alvos tanto o "general mata-mosquitos" como o "bota-abaixo". Os debates exaltados no Congresso eram acompanhados por intensa agitação nas ruas, promovida pelo Apostolado Positivista, por oficiais descontentes do Exército, monarquistas e líderes operários, que acabaram se aglutinando na Liga contra a Vacina Obrigatória. A lei foi aprovada em 31 de outubro. Quando os jornais publicaram, em 9 de novembro, o esboço do decreto que ia regulamentar o "Código de Torturas", a Revolta da Vacina paralisou a cidade por mais de uma semana (Sevcenko, 1984; Chalhoub, 1996; Carvalho, 1987).

Zé Bocó.—Como é que os senhores commettem uma arbitrariedade deste genero?
Esculapios—Que queres? a doutrina jennerica tem que ser impingida em toda a sua generalidade.

A AVENIDA

A lei da vaccinação e revaccinação obrigatorias

Por ser de alta opportunidade e relevancia, publicamos hoje na integra o projecto de regulamento da vaccina obrigatoria. E' nosso fito orientar o povo para acceitação da lei que vae ser modificada, e não desoriental-o com a nossa ironia e humor tambem obrigatorios, a vaccina de espirito.

Art. 1.º A vaccinação contra a variola é obrigatoria e deverá ser feita:

a) nas crianças até seis mezes de idade;

b) em todas as pessoas que não provarem, de accôrdo com o art. 13, que forem vaccinadas com proveito nos ultimos seis annos ou que foram acommetidas de variola nos ultimos 10 annos, excepto nos casos previstos do artigo 7.º deste regulamento;

c) em todas as pessoas que, tendo sido vaccinadas uma primeira vez, não o foram com proveito.

Art. 2.º A vaccinação contra a variola é obrigatoria e deverá ser feita:

a) nas crianças que frequentarem collegios ou outros estabelecimentos congeneres, publicos ou particulares, orphanatos, asylos, etc., no decurso do 7.º e 14.º ancos, ezcepto nos casos previstos no art. 7.º;

b) em todas as pessoas vaccinadas, no fim do 7º anno após a vaccinação, excepto nos casos previstos no art. 7º;

c) em todas as pessoas nos septennios que se seguirem á primeira vaccinação, excepto nos casos previstos no art. 7º.

Art. 3.º Todos os nascimentos deverão ser communicados pelos paes ás autoridades sanitarias, dentro dos 15 primeiros dias, sob pena de multa de 50$000.

Art. 4.º As repartições sanitarias organisarão um registro de nascimentos, afim de facilitar e methodizar o serviço de vaccinação e revaccinação.

Art. 5º. Se a vaccinação não der resultado positivo, segundo o attestado do medico vaccinador, deverá ser ella repetida annualmente, durante tres annos successivos, a contar da data do attestado negativo fornecido.

Paragrapho unico. Se a ultima operação, dentro do prazo de que trata este artigo, fôr ainda infructifera, poderá a autoridade sanitaria exigir que a nova operação seja effectuada por um dos vaccinadores officiaes, podendo este ser escolhido pelo vaccinado ou pela pessoa por elle responsavel.

Art. 6º. A pessoa vaccinada ou revaccinada deverá apresentar-se ou ser apresentada ao medico vaccinador, no minimo do 6º dia e no maximo do 8º dia que se seguir á vaccinação ou revaccinação, sob pena de multa de 50$000 e do dobro na reincidencia.

Paragrapho unico. Para a execução do disposto no presente artigo, o medico vaccinador marcará lugar, dia e hora para que se lhe apresente a pessoa immunisada.

Art. 7.º Serão eximidas davaccinação e revaccição as pessoas affectadas de molestias taes, que possam ser maleficamente influenciadas pela evolução da vaccina.

Paragrapho unico. A prova de contraindicação da immunização contra a variola consistirá em um attestado firmado por tres medicos e com as firmas reconhecidas por tabellião.

Art. 8º. Toda a pessoa que não puder, de accôrdo com o artigo precedente, soffrer a operação do vaccinação ou revaccinação, deverá a ellas ser submettida no fim de um anno, a contar da data do attestado fornecido.

§ 1.º Se ainda no fim desse prazo fôr apresentada uma razão de impedimento, a autoridade sanitaria, se julgar necessario, pedirá uma conferencia com os medicos fornecedores do attestado, afim de verificar se o motivo allegado é o não aceitavel.

§ 2º. No caso de desaccôrdo, poder-se-ha fazer nova conferencia, na qual tomarão parte, além dos medicos referidos, mais dous outros de reconhecida competencia, sendo um delles indicado pelo vaccinando ou pela pessoa por elle responsavel e o outro pela repartição sanitaria.

Art. 9º. A operação da immunização contra a variola poderá ser feita não só pelos vaccinadores officiaes, como tambem pelos medicos clinicos, que derão attestar o resultado obtido.

Art. 10º. Os attestados de vaccinação e revaccinação só poderão ser passados em impressos especiaes, que serão fornecidos gratuitamente pelas repartições sanitarias.

Paragrapho unico. Os attestados a que se refere o presente artigo só serão vizados e registrados pela autoridade sanitaria, o que só poderá ser feito tendo sido a firma do medico que effectuou a operação previamente reconhecida por tabellião.

Art. 11. Os attestados a que se refere o artigo precedente serão encontrados em todas as dependencias da Directoria Geral de Saude Publica, bem como em todas pharmacias do Districto Federal.

Paragrapho unico. As pharmacias que não possuirem os attestados de que trata o presente artigo soffrerão a multa de 50$, dobrada na reincidencia.

Art. 12. A autoridade sanitaria poderá, quando julgar conveniente, verificar os attestados fornecidos.

Art. 13. O attestado de vaccina em papel official, devidamente registrado e vizado pela autoridade sanitaria, é o unico meio pelo qual poder-se-há provar a vaccinação ou revaccinação.

Art. 14. O medico que fornecer attestado de vaccinação ou revaccinação reconhecido falso será passivel das pennas comminadas no art. 217 do Regulamento approvado pelo decreto n. 5.156, de 8 de Março de 1904.

Art. 15. A autoridade sanitaria tratará de verificar se uma pessoa accommettida de variola é ou não portadora de um attestado de vaccina.

§ 1.º Se não tiver sido immunizada, de accordo com os arts. 1º e 2º do presente Regulamento, será o doente por occasião do restabelecimento ou a pessoa por elle responsavel, se for menor, passivel da multa de 500$000.

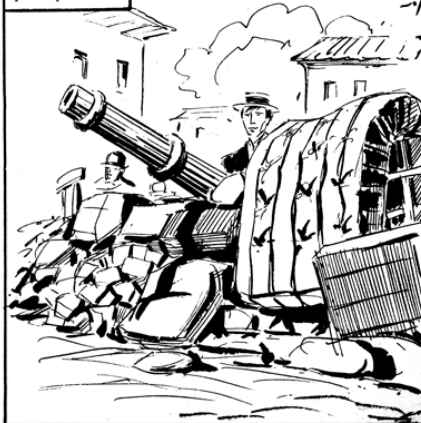
§ 2.º Se a pessoa accommettida de variola possuir um attestado, tratará a autoridade sanitaria de verificar a authenticidade delle, punindo o vaccinador de accordo com o artigo precedente se for falso o attestado; indagará da origem da limpha e tomará todos os esclarecimentos para ajuizar do caso.

§ 3.º O presente artigo só entrará em vigor um anno após o approvação deste Regulamento.

Art. 16. Os pais, pais adoptivos e tutores, são obrigados a fazer com que seus filhos, filhos adoptivos ou tutelados se submettam á vaccinação e revaccinação de accordo com o presente Regulamento, sob pena de multa de 50$ a 1:100$, dobrada nas reincidencias.

Art. 17. Os directores ou responsaveis pelos collegios e estabelecimentos congeneres não poderão receber alumnos que não estejam vaccinados ou revaccinados e portadores de attestados confirmativos da operação.

Art. 18. Os infractores do artigo precedente serão passiveis da multa de 50$ por alumno não vaccinado, e se os estabelecimentos de instrucção forem

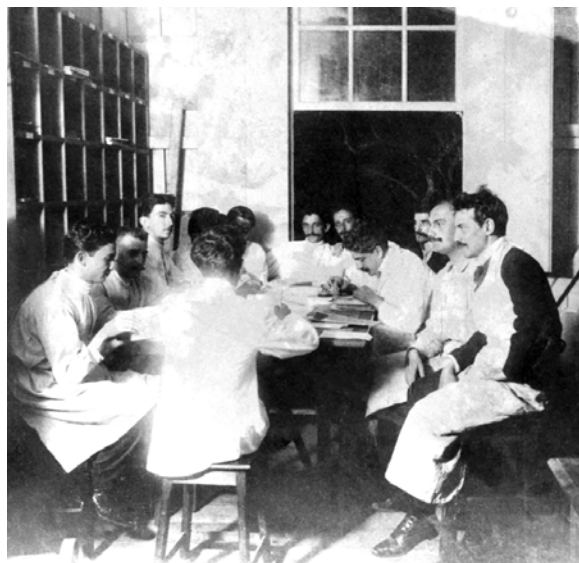
Cenas da Revolta da Vacina ocorrida no Rio de Janeiro em novembro de 1904. Em junho, o governo enviou ao Congresso projeto de lei reinstaurando a obrigatoriedade da vacinação e revacinação contra a varíola em todo o território da República, com cláusulas rigorosas. Recrudesceu, então, a oposição ao "general mata-mosquitos" (Oswaldo Cruz) e ao "bota-abaixo" (Pereira Passos). Os debates no Congresso, fartamente documentados pela imprensa, foram acompanhados de intensa agitação extraparlamentar promovida pelo Apostolado Positivista, oficiais descontentes do Exército, monarquistas e líderes operários, que se aglutinaram na Liga contra a Vacina Obrigatória. O motim popular eclodiu em 10 de novembro, quando vazou na imprensa o texto que regulamentaria a lei. Cinco dias depois, foi deflagrada a insurreição militar, com o objetivo de depor o presidente Rodrigues Alves. Em 16 de novembro, o Congresso votou o estado de sítio no Distrito Federal. À tribuna subiram parlamentares governistas e oposicionistas para invectivar, com igual menosprezo, os rebeldes pobres que eram amontoados em navios-prisão e despachados para o Acre, nos confins da floresta amazônica.
Revista da Semana,
Rio de Janeiro, 27.11.04.

Numa bela tarde de maio de 1904, realizava-se no Passeio Público elegante festa de caridade. Levavam a leilão cartões-postais autografados pelas pessoas notáveis que se encontravam presentes.

Tiras da história em quadrinhos sobre "Oswaldo Cruz, o saneador", com texto de Nair Miranda e desenhos de Ramón Llampayas. Coleção Grandes Figuras nº 2, s.d., Editora Brasil-América Limitada.

A expansão do Instituto Soroterápico

Ao assumir a direção da Saúde Pública, Oswaldo Cruz propôs ao Congresso que o Instituto Soroterápico Federal fosse transformado "num instituto para estudo das doenças infecciosas tropicais, segundo as linhas do Instituto Pasteur de Paris" (Benchimol, 1990, p. 26). A proposta foi vetada, mas isso não impediu que ele proporcionasse a Manguinhos as condições técnicas e materiais para que rapidamente sobrepujasse sua conformação original. À revelia do Legislativo, com verbas de sua diretoria, iniciou a edificação de um conjunto arquitetônico sofisticado para abrigar novos laboratórios, novas linhas de pesquisa, a fabricação de mais soros e vacinas e ainda o ensino da microbiologia.

O ambiente de trabalho naquele lugar afastado da zona urbana diferia muito da ambiência belicosa em que se davam as demolições e campanhas sanitárias. Os pesquisadores precisavam atender às demandas da saúde pública, mas tinham liberdade para escolher seus objetos de pesquisa. Oswaldo Cruz queria que os integrantes de seu "jardim de infância da ciência" (a expressão é dele), todos com menos de trinta anos de idade, adquirissem confiança em si mesmos para desenvolver trabalhos próprios e originais.[18] Uma vez por semana, reuniam-se para debater as novidades veiculadas nos periódicos científicos estrangeiros. Os artigos eram resumidos e comentados conforme as vocações manifestadas pelos membros daquela pequena comunidade, que buscava a sintonia com o que se estava fazendo nas fronteiras da microbiologia e da medicina tropical. Em seus relatórios, Oswaldo Cruz defendia o alargamento das atividades do instituto, externando posição contrária ao imediatismo e utilitarismo que caracterizavam a visão do Estado sobre o papel da ciência na saúde e que, como mostrou Nancy Stepan (1976), iriam, em breve, levar ao colapso o Instituto Bacteriológico de São Paulo.

As fronteiras de Manguinhos dilatavam-se em três planos distintos. Fabricação de produtos biológicos, pesquisa e ensino — vertentes peculiares ao Instituto Pasteur de Paris — definem, ainda hoje, o perfil do grande conglomerado que é a Fundação Oswaldo Cruz. Doenças humanas, animais e, em menor escala, vegetais enfeixavam investigações que punham a instituição em contato com diferentes "clientes" e comunidades de pesquisa, reforçando suas bases sociais de sustentação. A dilatação de fronteiras tinha também conotação geopolítica, como para os institutos europeus que atuavam nas possessões coloniais africanas e asiáticas. Com freqüência cada vez maior, os cientistas de Manguinhos se embrenhariam pelos sertões do Brasil para combater doenças — a malária, principalmente —, pondo sua *expertise* a serviço de ferrovias, hidrelétricas, obras de

Seção científica no barracão que servia de biblioteca e gabinete fotográfico do Instituto Soroterápico, em 1904. De costas, Alcides Godoy; à sua direita, drs. Antônio Cardoso Fontes, Rocha Lima, Oswaldo Cruz (debruçado sobre a mesa), Henrique Marques Lisboa, Carlos Chagas, Ezequiel Caetano Dias, Rodolpho de Abreu Filho, Paulo Parreiras Horta, Henrique de Beaurepaire Rohan Aragão e Afonso MacDowell.
Foto: J. Pinto
Coc/Fiocruz

infra-estrutura, empreendimentos agropecuários ou extrativos. Teriam oportunidade de estudar patologias pouco ou nada conhecidas e de recolher materiais que dariam grande amplitude às coleções biológicas do instituto e aos horizontes da medicina tropical no Brasil.

Ao encerrar-se o governo Rodrigues Alves, as estatísticas comprovavam o êxito das campanhas contra a febre amarela e a peste bubônica. As novas avenidas e os palacetes edificados às suas margens davam a impressão de que o Rio, enfim, civilizava-se. A rude plebe que animara a Revolta da Vacina fora subjugada e expulsa das áreas renovadas, e boa parte dos adversários da reforma e saneamento urbanos se rendia à retórica triunfante da "regeneração" do Brasil. Apesar do prestígio de Oswaldo Cruz, que lhe valeu, inclusive, a confirmação no cargo de diretor da Saúde Pública no governo de Afonso Pena (1906-09), Manguinhos encontrava-se numa posição bastante frágil do ponto de vista institucional, por haver extravasado, sem respaldo jurídico, o arcabouço primitivo do Instituto Soroterápico.

Sua transformação em Instituto de Medicina Experimental foi novamente pedida ao Congresso, em junho de 1906. O projeto foi atacado na Câmara dos Deputados e no Senado, e esteve a pique de naufragar sob o peso de emendas e substitutivos que o desfiguravam completamente. Em larga medida, a batalha foi vencida em teatro distante da capital brasileira. A diretoria e o instituto chefiados por Oswaldo Cruz foram as únicas instituições sul-americanas que participaram, em setembro de 1907, do XIV Congresso Internacional de Higiene e Demografia e da Exposição de Higiene anexa a ele, em Berlim. A viagem àquela capital era parte da estratégia de estreitamento dos laços com instituições científicas européias (Cruz, 1906, p. 15). A presença da missão francesa e também de uma missão alemã (Otto e Neumann, 1904) no Rio de Janeiro dera ao instituto alguma visibilidade internacional.

Foi importante a preocupação de seus pesquisadores de publicar em periódicos respeitados e de remeter materiais relacionados às doenças tropicais a instituições como o Museu Britânico, o Instituto de Higiene de Heidelberg e o de Moléstias Infecciosas de Berlim, as Escolas de Medicina Tropical de Hamburgo, Londres e Liverpoool e o Instituto Pasteur de Paris. Este, por diversas vezes, foi chamado a certificar a qualidade dos soros e vacinas de Manguinhos. Os contatos com as instituições da Alemanha foram reforçados por Rocha Lima, quando ele visitou pela segunda vez o país, em 1906, para estudar as inovações técnicas a introduzir em Manguinhos e para inaugurar, a convite de Fischer, a seção de estudos da peste no Instituto de Higiene de Berlim.

Os materiais mais importantes da mostra brasileira naquela cidade diziam respeito à bem-sucedida campanha contra a febre amarela no Rio de Janeiro. A medalha de ouro conquistada lá teve enorme repercussão no Brasil. O governo, que acabara de mandar para a Europa uma "comissão de propaganda", resolveu utilizar Oswaldo Cruz em missões diplomáticas destinadas a atrair imigrantes e capitais. Tal como acontecera com Domingos Freire, vinte anos antes, uma recepção apoteótica foi preparada para receber o herói que fizera "a Europa se curvar ante o Brasil". E a ciência converteu-se em importante ingrediente dos discursos com que as elites celebravam o novo cenário urbano, onde desempenhavam seus papéis de figurantes da cultura e civilização européias. O Rio de Janeiro, que se tornara a "Paris das Américas", possuía, outra vez, um Pasteur para canonizar.[19]

Ainda em Paris, Oswaldo Cruz redigiu o regulamento do Instituto de Patologia Experimental, criado em dezembro de 1907, e rebatizado de Instituto Oswaldo Cruz em março de 1908. O regulamento sacramentava o tripé produção de imunobiológicos, pesquisa e ensino, e retirava o instituto do organograma da Diretoria Geral de Saúde Pública, subordinando-o diretamente ao ministro da Justiça. Graças a isso, não houve descontinuidade em sua trajetória quando Oswaldo Cruz deixou a direção da Saúde Pública em 1909. Igualmente importante foi a autorização para que o instituto auferisse rendas próprias com a venda de serviços, soros e vacinas. Isso permitiu enfrentar em condições mais vantajosas do que outras instituições do Estado a tradicional penúria de recursos públicos para a saúde e a ciência.

Pavilhão Central conhecido por Castelo Mourisco em foto batida pouco depois de 1910 quando foram cobertas as torres. A presença dos andaimes denota que se estava em vias de concluir o revestimento externo. À direita vê-se ainda de pé o antigo laboratório soroterápico. Em primeiro plano, a torre do Pavilhão da Peste.
Foto: J. Pinto
Coc/Fiocruz

Hall do Pavilhão Mourisco (terceiro pavimento) onde se vê a imponente estrutura metálica da escada feita na Alemanha, e a riqueza da decoração interior: os estuques em marfim claro, os mosaicos coloridos no piso, as portas trabalhadas em peroba amarela, as luminárias em ferro fundido ou em bronze dourado.
Foto: J. Pinto
Coc/Fiocruz

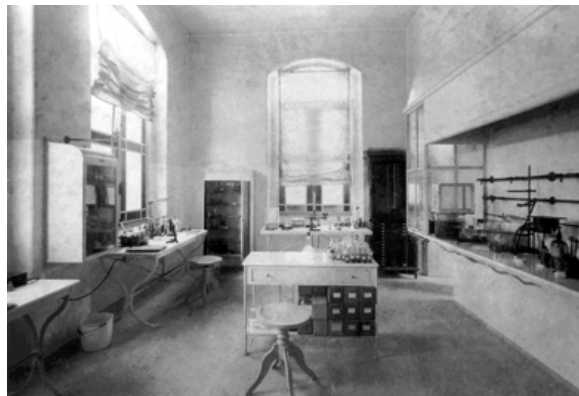
Um dos pequenos pavilhões do Biotério para Pequenos Animais, conhecido também como Pombal, projetado em 1908. Ao fundo vêem-se, da esquerda para a direita, torre do Aquário, nova Cavalariça, Pavilhão Mourisco e a velha Cavalariça do Instituto Soroterápico, logo demolida.
Coc/Fiocruz

Pavilhão da Peste e, em segundo plano, o Aquário. Destinado ao estudo da fauna e flora aquáticas, de água doce e salgada, este sofisticado prédio foi demolido pouco depois da abertura da Avenida Brasil, na década de 1940. No canto inferior direito vê-se o duto que ligava o prédio ao mar, assegurando a renovação dos reservatórios de água salgada. Cerca de 1910.
Foto: J. Pinto
Coc/Fiocruz

Vista geral do Biotério para Pequenos Animais, vendo-se ao centro o Pombal e a seu lado, a chaminé do forno de incineração de lixo construído pela prefeitura na fazenda de Manguinhos, demolido pouco tempo depois. Publicada em Institut für Experimentelle Pathologie in Rio de Janeiro (Berlim, Druck von G. Bernstein, 1907).
Coc/Fiocruz

Auto-suficiência em imunobiológicos?

Fundado com o objetivo de produzir soro e vacina contra a peste bubônica, o Instituto Oswaldo Cruz começou a fornecer, em 1904, a tuberculina para o diagnóstico de bovinos, muito usada pela Prefeitura para a fiscalização das vacas leiteiras e dos bois abatidos para o consumo de carne. Em 1906, iniciou a produção dos soros antidiftérico e antitetânico, da vacina anticarbunculosa — a clássica vacina desenvolvida por Pasteur, em 1879 — e da maleína, outra criação pasteuriana, para diagnóstico do mormo. Em 1907, além da tuberculina para fins terapêuticos humanos e do soro antiestreptocócico, começou a preparar dois produtos veterinários de grande importância: a vacina contra a espirilose das galinhas, desenvolvida por Henrique Aragão, e a vacina contra o carbúnculo sintomático, ou peste da manqueira, desenvolvida a pedido dos pecuaristas de Minas Gerais. Uma vacina contra aquela doença que dizimava de 40% a 80% dos bezerros nas regiões pastoris da América do Sul já era produzida por João Batista de Lacerda, no Museu Nacional, mas Oswaldo Cruz descartou-a como pouco confiável bacteriologicamente, e delegou primeiro a Ezequiel Dias e Rocha Lima, depois a Alcides Godoy a incumbência de refazê-la.

Em baixo à esquerda, o Pavilhão da Cavalariça. De planta retangular, com capacidade para vinte animais, destinava-se às inoculações de material virulento em cavalos e outras operações visando a obter soros, como, por exemplo, o antidiftérico, que se vê na ilustração publicada no folheto propagandístico Instituto de Manguinhos (Paris, J. David, s.d.). Um dos pavilhões construídos em 1904-5, a Cavalariça foi provida de sistemas automatizados muito engenhosos tanto do ponto de vista da assepsia e funcionalidade como do aproveitamento ecológico dos refugos gerados pelos animais. Das fezes, por exemplo, extraía-se o gás usado na iluminação das baias e estrume para os campos.
Coc/Fiocruz

O soro anti-pestoso era preparado exclusivamente no Pavilhão da Peste, edificado também em 1904-5. Aí permaneciam isolados os trabalhos relacionados ao bacilo *Pasteurelle pestis*, tanto a preparação do soro e da vacina, como as investigações que lidavam com o material pestoso.
Coc/Fiocruz

Cavalariça

Matando a sede.
A água para os cavalos era distribuída automaticante por meio de um sistema que enchia as pias de 4 em 4 horas.
As pias enchiam-se lentamente durante 10 minutos e esvaziavam-se logo depois por meio de um sifão.
Isto impedia que a água que seria consumida pelos animais ficasse exposta a uma possível contaminação.

Um sistema inteligente.
A água utilizada pelos animais corria por uma calha no piso que levava a um canal. Eradestinada à irrigação dos campos de forragens. As fezes dos cavalos eram recolhidas e colocadas numa estrumeira, onde estavam em fermentação. Os gases gerados nesta estrumeira eram aproveitados na iluminação do prédio e o estrume ia adubar as plantações de forragem.

Os tijolos empregados nas partes externas do prédio, as telhas e as ardósias em forma de escamas de peixe foram importados da França.
O cimento para construção da Cavalariça vinha da Inglaterra em grandes barricas.
Os perfis metálicos, as esquadrias das janelas, as grades e as escadas de ferro fundidos foram fabricados sob medida na Alemanha.
Todo o prédio é ladrilhado até uma altura de 2,9 metros e o chão recoberta de lajotas de cerâmica.
Isto facilitava a limpeza de seu interior.
A pedra, a areia e o saibro utilizados na construção foram retirados da própria região.

A originalidade do processo desenvolvido por Godoy residia na utilização de um meio de cultura especial para bactérias anaeróbicas, na qual a glicose tinha papel preponderante. Obteve assim uma cepa atenuada da bactéria *Clastridium chauvei*, o que possibilitou a obtenção de uma vacina com germe vivo. Logo que foram confirmadas suas propriedades imunizantes, em Juiz de Fora, para onde viajaram também Rocha Lima e Carlos Chagas, começou a ser fabricada em escala comercial.

Depois que foi aprovado o novo regulamento de Manguinhos, Oswaldo Cruz adotou em relação a essa vacina iniciativa similar à que Pasteur e Roux haviam tomado com a anti-rábica, em proveito do instituto parisiense, estabelecendo um precedente jurídico que seria objeto de muita polêmica. Godoy registrou a patente do imunizante, em 24 de novembro de 1908, e em seguida lavrou em cartório uma escritura cedendo seus direitos ao Instituto Oswaldo Cruz, na condição de que a exploração industrial do produto revertesse em favor de suas atividades científicas. Por entendimento verbal com Oswaldo Cruz, ficou estabelecido que Godoy teria direito a 5% da renda bruta da vacina até 1917 e 8% daí por diante.[20]

Graças a este artifício, o instituto pôde gerir recursos que seriam consideráveis, sem se submeter à burocracia do Ministério da Justiça ou às rígidas determinações que presidiam a aplicação das verbas votadas pelo Congresso. Por outro lado, criava 'jurisprudência' para um tipo de relação privatista entre a instituição e seus pesquisadores, que eram estimulados a inventar e patentear outros produtos biológicos.

A "verba da manqueira", contabilizada à parte, teve importância vital na sustentação do instituto, custeando os salários de muitos pesquisadores, parte das despesas com a construção dos novos prédios e vários outros itens. Tão importantes eram esses recursos que Oswaldo Cruz se empenhou a fundo em disseminar o uso da vacina nas zonas pastoris do Brasil. Em 1913, organizou a Seção de Propaganda da Vacina contra a Peste da Manqueira, a cargo de Eduardo Dale, que naquele ano percorreu todos os municípios do Rio Grande do Sul. Desencalhou os estoques acumulados nas inspetorias do Ministério da Agricultura. Divulgou pelos jornais interioranos o imunizante da doença, que era conhecida localmente como mal do ano ou ando ou ainda quarto inchado. Fez demonstrações de seu uso e nomeou "agentes da vacina "estancieiros da região.

Outros produtos biológicos de uso veterinário foram produzidos em Manguinhos. O próprio Godoy desenvolveu, com Astrogildo Machado, a vacina contra o carbúnculo verdadeiro, seguindo técnica diferente daquela criada por Pasteur, e a vacina contra a diarréia dos bezerros ou pneumoenterite. Já mencionamos a vacina contra a espirilose das galinhas, creditada a Henrique Aragão. Astrogildo Machado, sozinho, criou o protosan para uma doença de cavalos chamada "mal das cadeiras".

Dentre os terapêuticos destinados à medicina humana, destacava-se o tártaro emético, que passou a ser amplamente utilizado no tratamento da leishmaniose graças aos estudos de Gaspar Viana, que ingressou no instituto em 1909, para assumir as pesquisas em anatomia patológica realizadas até então por Rocha Lima.[21]

Se excluirmos itens fornecidos episodicamente pelo IOC, entre 1907 e 1918, verificamos que sua pauta industrial evoluiu de 11 para 26 produtos, entre soros, vacinas e outras substâncias biológicas usadas em diagnósticos ou como insumos laboratoriais.

Escreveu Ezequiel Dias em 1918:

> Se fosse preciso calcular em moeda corrente toda a produção de Manguinhos um ano após a morte de Oswaldo Cruz, ver-se-ia que, só em soros e vacinas, essa importância atingiria 3.932:031$701. Isso não quer dizer que essa quantia tenha entrado para o patrimônio do instituto, porquanto a maior parte destes produtos teve saída gratuita para os hospitais de isolamento, os serviços sanitários, enfim, os diferentes misteres da Saúde Pública.

Além das vantagens econômicas para o Estado, Ezequiel ressaltava a vitória "moral" que significara a completa supressão da importação de imunobiológicos.

Manguinhos em seu novo arcabouço institucional

Em 1908, Carlos Chagas e Belisário Pena viajaram para o norte de Minas Gerais, onde a malária impedia o prolongamento dos trilhos da Estrada de Ferro Central do Brasil. Lá as investigações de Chagas tomaram rumo imprevisto: sua atenção foi despertada para um inseto hematófago que proliferava nas paredes de pau-a-pique das casas, saindo à noite para sugar o sangue de seus moradores e de animais domésticos. Atacava de preferência o rosto humano, razão pela qual o chamavam de "barbeiro". Em março de 1909, Chagas completou a descoberta de uma nova doença tropical, ao encontrar no sangue de uma criança doente o protozoário cujas formas viera rastreando no organismo do transmissor e em outros hospedeiros vertebrados.

Com o apoio dos pesquisadores de Manguinhos, desenvolveu um trabalho completo sobre a doença produzida pelo *Tripanosoma cruzi*, que ficaria internacionalmente conhecida como doença de Chagas. Estudaram os hábitos do barbeiro e das populações que atacava, a biologia do tripanossoma e seu ciclo nos organismos infectados, os sinais clínicos e as lesões orgânicas que singularizavam a doença até então confundida com a malária ou a ancilostomíase. Ela foi a peça de resistência na Exposição Internacional de Higiene realizada em Dresden, em junho de 1911. No ano seguinte, Chagas obteve o prêmio Schaudinn, conferido pelo Instituto Naval de Medicina de Hamburgo, por uma comissão que reunia a nata da microbiologia e da medicina tropical.[22]

A descoberta consolidou a protozoologia como uma das mais importantes áreas de pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz. Deveu-se ao talento de Chagas e, também, a certas qualidades daquele coletivo, que havia acumulado quantidade expressiva de trabalhos relacionados à profilaxia da malária, à evolução de parasitos em seus hospedeiros, à sistemática e biologia de insetos transmissores de doenças humanas e animais. Ao dilatar suas atividades, Manguinhos preparara pesquisadores versáteis, com cultura científica, bem adestrados tanto nas técnicas bacteriológicas como naquele modelo experimental que Patrick Manson inaugurara ao estudar a filariose e o impaludismo.

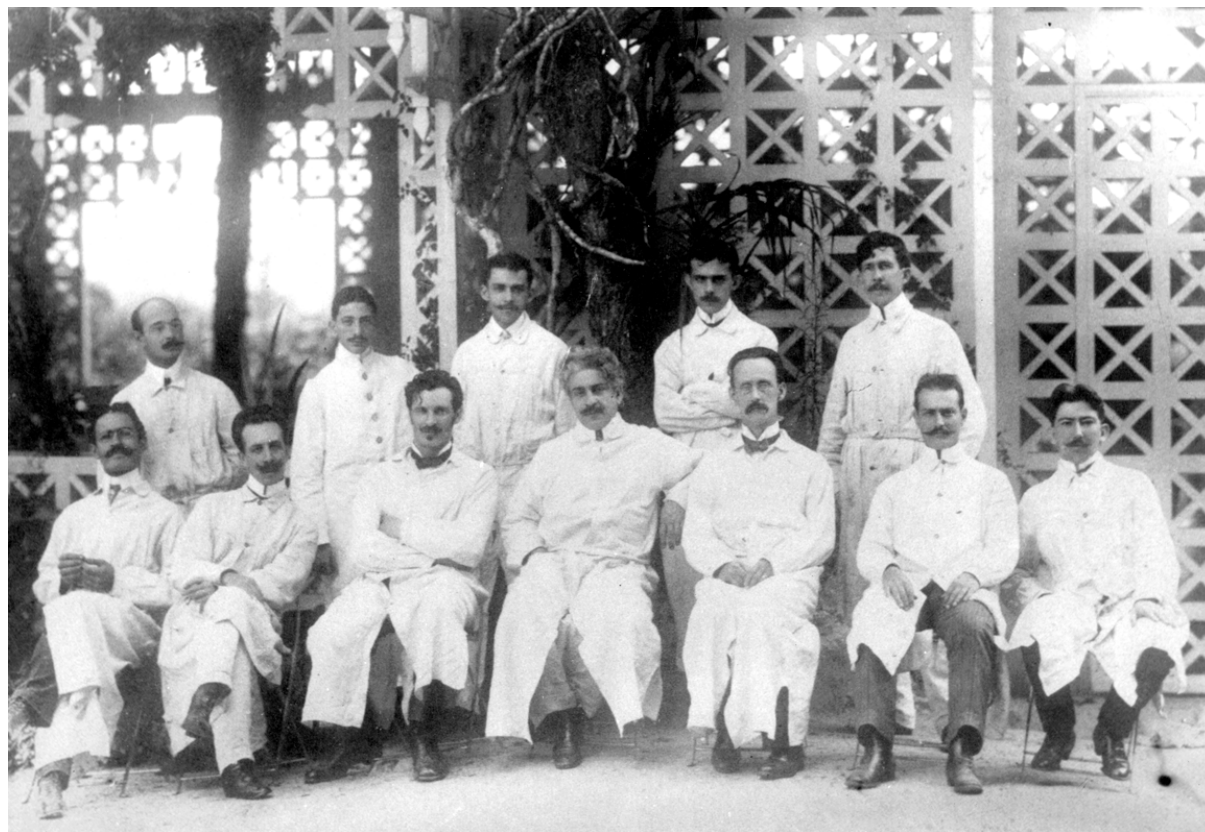
Entre 1909 e 1910, muitos dos pesquisadores de Manguinhos fizeram viagens de estudo à Europa e aos Estados Unidos. Em julho de 1908, dois professores da Escola de Medicina Tropical de Hamburgo fizeram o caminho inverso. Stanislas von Prowazek, sucessor de Schaudinn, e G. Giemsa, inventor do método de coloração mais utilizado no estudo de hematozoários, foram contratados para dar cursos e publicar os resultados de suas pesquisas, em primeira mão, nas *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, recém-inauguradas. Prowazeck estudou com Aragão a etiologia da varíola. Fizeram uma descoberta que se revelaria falsa depois, mas que causou um bocado de sensação na época (Aragão e Prowazek, 1908, 1909). Teriam conseguido observar o germe da doença, ainda invisível para os microbiologistas, que admitiam, então, duas hipóteses: a de ser ele um protozoário ou um "vírus filtrável".

Em maio de 1909, o Instituto Oswaldo Cruz recebeu Max Hartmann, do Instituto de Moléstias Infecciosas de Berlim. Participou da sistematização dos aspectos parasitários e anatomopatológicos da doença de Chagas. Giemsa esteve de novo em Manguinhos em 1912, estudando com Cardoso Fontes e Godoy os parasitos de peixes e plâncton recolhidos na baía de Guanabara.[23] Naquele ano, veio Hermann Duerck, docente de anatomia patológica da Universidade de Iena.

Novos pesquisadores brasileiros ingressaram no instituto, no mesmo período. As principais aquisições foram Gaspar Vianna, que faleceu prematuramente em junho de 1914, com 32 anos de idade, e Adolfo Lutz, que deixou o Instituto Bacteriológico de São Paulo em 1908. Lutz daria grande impulso à zoologia, botânica e micologia médicas, e publicaria trabalhos fundamentais sobre o *Schistosoma mansoni*.

Os ventos sopravam a favor daqueles médicos que haviam optado pelo laboratório em detrimento da clínica, socialmente mais valorizada. Contudo, não foi nada tranqüilo o término dos anos aventurosos em que a pequena e aguerrida equipe de Oswaldo Cruz pôs todo o seu entusiasmo na tarefa de erguer Manguinhos de seu precário casulo original. As exigências de

uma instituição mais madura e competitiva e as próprias estratégias individuais de reconhecimento profissional corroeram rapidamente os ideais que haviam compartilhado. O conflito estalou em 1910, quando foi feito o concurso para preencher a vaga desocupada por Rocha Lima, braço direito de Oswaldo Cruz.

Já existiam relações de hierarquia no instituto, mas eram contrabalançadas pelo caráter informal e voluntário das funções desempenhadas, pela divisão de trabalho igualitária, a ausência de especializações e a solidariedade em face das agruras materiais. Com as novas regras aprovadas em 1908 e a inauguração das modernas instalações, por volta de 1910, a hierarquia veio a ter caráter formal, passou a se expressar em desníveis salariais, na estratificação de atribuições, poderes e competências, no uso de laboratórios desigualmente equipados e na rotinização de uma série de hábitos que fariam surgir das entranhas da comunidade primitiva um novo microcosmo, onde se combinavam, de maneira *sui generis*, o rigor e formalismo

Primeira geração de cientistas de Manguinhos, em frente à Casa de Chá. Da esquerda para a direita, em pé, Arthur Neiva (1º), Gaspar Vianna (3º), Gomes de Faria (4º) e Alcides Godoy. Sentados, Carlos Chagas (2º), Oswaldo Cruz (4º), Adolpho Lutz (5º), Figueiredo de Vasconcelos (6º) e Parreiras Horta. Rio de Janeiro, RJ, entre 1908 e 1913.
Coc/Fiocruz

prussianos com a cordialidade e as relações de dependência típicas de uma sociedade agrária recém-saída da escravidão (Benchimol, 1989, pp. 19-31).

A energia cinética daquele corpo em transformação elevou-se com os dois feitos quase simultâneos a que nos referimos. Em 22 de abril de 1909, Oswaldo Cruz comunicou a descoberta da nova doença tropical; em 9 de julho, a suposta descoberta do micróbio da varíola. Logo em seguida, Rocha Lima, seu lugar-tenente, viajou para a Alemanha, para assumir o posto de assistente-chefe no Instituto de Patologia de Iena, a convite de Hermann Düerck. Oito meses depois, ingressaria no famoso Tropeninstitut, o Instituto de Medicina Tropical de Hamburgo (Lacaz, 1966, p. 51).

Antes de sua partida, já se discutia quem iria sucedê-lo. Chagas era o mais talentoso para Oswaldo Cruz, e Aragão, para Rocha Lima. Por força do prestígio deste, e da dualidade de lideranças que prevalecera até então, o novo chefe de serviço já era visto como provável sucessor de Oswaldo Cruz. Para Rocha Lima, devia ser o pesquisador mais polivalente, o mais dedicado às múltiplas atividades do instituto. Oswaldo Cruz propôs um concurso, hierarquizando as competências pela qualidade e quantidade de trabalhos publicados, o que Rocha Lima considerou "imoral e prejudicial".[24] A delegação ao próprio corpo técnico da responsabilidade de selecionar o novo chefe de serviço valorizava a autonomia do instituto, que, por longo tempo, conseguiu se manter fora do alcance do clientelismo do Estado, sob uma dinastia endógena de dirigentes vitalícios, ou quase. Os três primeiros colocados — Carlos Chagas, Cardoso Fontes e Henrique Aragão — foram, nesta mesma ordem, os três diretores do instituto após a morte de Oswaldo Cruz.[25]

Em novembro de 1909, este deixou a Diretoria Geral de Saúde Pública numa conjuntura política tumultuada pela morte do presidente Afonso Pena, a interinidade do vice-presidente Nilo Peçanha e a campanha presidencial polarizada entre o "civilista" Rui Barbosa e o marechal Hermes da Fonseca. Embora fosse um ídolo nacional, Oswaldo Cruz não conseguira realizar nenhuma das metas propostas para seu segundo mandato na DGSP. A campanha contra a tuberculose esvaíra-se por falta de recursos e apoio político; a regulamentação da lei da vacina obrigatória continuava a ser protelada, apesar da epidemia de 1908, a mais grave das que já tinham ocorrido no Rio de Janeiro. As oligarquias estaduais, respaldadas na Constituição federalista, bloqueavam qualquer ação sanitária do governo central, não obstante a febre amarela grassasse em muitas cidades do Norte e Nordeste, pondo em risco o que fora feito na capital.[26]

À margem, então, dos aparelhos estatais de saúde, os cientistas-sanitaristas de Manguinhos executariam suas ações mais ousadas no interior do Brasil, financiadas por contratos privados, inclusive com órgãos do governo (Albuquerque et al., 1991), como a Superintedência de Defesa da Borracha, criada em 1912 para modernizar a extração e beneficiamento do produto, inclusive com medidas que reduzissem a mortalidade absurdamente elevada; e a Inspetoria de Obras contra as Secas, criada em 1909 para implementar ambicioso programa de reconstituição de florestas, perfuração de poços e construção de açudes na região árida do Nordeste.

A *débâcle* da borracha amazônica foi irreversível, e a velha República dos coronéis não quis enfrentar a secular tragédia das secas nordestinas. Nesse sentido, as comissões médico-sanitárias foram improfícuas. Mas proporcionaram aos laboratórios do Instituto Oswaldo Cruz um conjunto valiosíssimo de observações e materiais concernentes às patologias brasileiras. Esses insumos alimentariam estudos aplicados à medicina e saúde pública, e criariam, também, condições para a autonomização de dinâmicas de pesquisa básica no âmbito da zoologia e botânica médicas.

Os relatórios escritos pelos cientistas, ricos em observações sociológicas e antropológicas, e a extraordinária documentação fotográfica que produziram constituem o primeiro inventário moderno sobre as condições de saúde e vida das populações rurais do Brasil. Tiveram grande repercussão junto aos intelectuais e às elites das cidades litorâneas, municiando os debates acerca da questão nacional, que começava a ser redimensionada nos termos da visão dualista, de longa persistência no pensamento social brasileiro. A exaltação ufanista da

"civilização" do Brasil, insuflada após a remodelação urbana do Rio de Janeiro, começou a desmoronar com as corrosivas revelações sobre aquele "outro" Brasil, miserável e doente.

Quando Oswaldo Cruz faleceu, em 11 de fevereiro de 1917, Manguinhos era uma instituição consolidada. Era também o centro de gravidade de uma combativa geração de sanitaristas, que iria protagonizar vigoroso movimento pela modernização dos serviços sanitários, sob a liderança de Carlos Chagas, sucessor de Oswaldo Cruz na direção do instituto, de 1918 até sua morte, em 1934, e Belisário Pena, que se destacaria como um incansável publicista (Lima e Britto, 1996; Lima, 1999; Britto, 1995).

Belisário Penna dando consultas sob uma jurema. Lages, PI, maio de 1912. De março a outubro de 1912, percorreu com Artur Neiva, a cavalo ou em lombo de mula, sete mil quilômetros pelos estados da Bahia, Pernambuco, Piauí e Goiás (Penna e Neiva, 1916). A expedição de Adolfo Lutz e Astrogildo Machado visitou, entre abril e junho de 1912, o vale do rio São Francisco (Lutz e Machado, 1915). A de João Pedro de Albuquerque e Gomes de Faria atravessou, de março a julho, os estados do Ceará e Piauí. De outubro de 1912 a março de 1913, Carlos Chagas, Pacheco Leão, João Pedro de Albuquerque e um fotógrafo percorreram grande parte do arcabouço fluvial da Amazônia.
Coc/Fiocruz

Febre amarela e endemias rurais

Datam do início dos anos 1910 as primeiras tentativas de desfechar ações continuadas contra as chamadas endemias rurais, através de postos de saúde localizados na periferia ou na hinterlândia das grandes cidades litorâneas. Em julho de 1911, ao assumir a direção da Inspetoria de Higiene e Saúde Pública, recém-criada pelo presidente do estado do Rio de Janeiro, Álvaro Osório de Almeida iniciou o combate à ancilostomose através de larga distribuição de comprimidos anti-helmínticos (timol) e de uma campanha de esclarecimento da população visando a extinguir a maior quantidade possível de pontos de contaminação no solo. Irritado, porém, com a falta de apoio por parte do presidente do estado, Osório de Almeida renunciou ao cargo alguns meses depois.[27] Em abril de 1912, o VII Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia, em Belo Horizonte, votou moção de aplauso a sua iniciativa e recomendou que fosse estendida a todo o país.

Belisário Pena começou a fazer trabalho similar em subúrbios do Rio de Janeiro servidos pela Leopoldina em 1914. Como inspetor do Serviço de Profilaxia do Departamento Geral de Saúde Pública, abriu um posto de saúde em Vigário Geral, em dezembro de 1917, transferindo-o depois para a estação da Penha, próximo ao *campus* de Manguinhos. Em fevereiro de 1916, os drs. Bailey K. Ashford, Richard Pierce e John Ferrer, da International Health Commission, uma entidade criada pela Fundação Rockefeller, vieram ao Brasil com a missão de convencer o governo a executar, com seu auxílio, a profilaxia da ancilostomose de acordo com o método que vinha sendo empregado no Sul dos Estados Unidos, nas Antilhas e Filipinas em tudo similar àquele implementado por Almeida e Penna. Em maio de 1917, começou a "demonstração" no município de Rio Bonito, com o apoio do presidente do estado do Rio de Janeiro que, tendo desmontado o trabalho de Almeida, sentiu-se honrado em recriá-lo sob a direção dos norte-americanos. Em agosto, abriram outro posto na Ilha do Governador, transferido para Jacarepaguá quando Belisário Penna começou a semear réplicas do que fundara em Vigário Geral.

Em São Paulo, as ações ambulatoriais foram iniciadas em novembro de 1917, sob a coordenação de uma comissão mista da qual faziam parte Pearce, Ferrer e membros da Faculdade de Medicina de São Paulo. O governo federal limitou-se, de início, a supervisionar os acordos firmados entre a instituição norte-americana e os estados, mas a partir de 1918 se dispôs a cobrir a maior parte dos gastos.

Àquela altura, Belisário Penna já ganhara a fama de "apóstolo do saneamento rural". Engajara-se a fundo na missão de despertar nas elites a consciência de que deviam investir na saúde das populações das periferias urbanas e das zonas agrárias onde, a seu ver, residia a autêntica vocação econômica do Brasil. Escreveu numerosos artigos nos jornais, publicou *Saneamento do Brasil* e foi a alma da Liga Pró-Saneamento, inaugurada na sede da Sociedade Nacional de Agricultura, em 11 de fevereiro de 1918.

Era o primeiro aniversário da morte de Oswaldo Cruz, patrono da Liga. Durante os anos de 1918 e 1919, ela fez intensa propaganda e arregimentou grande número de médicos e intelectuais em torno de suas bandeiras: erradicação das endemias rurais — sobretudo a malária, ancilostomíase e doença de Chagas —, que travavam o desenvolvimento do país e que requeriam uma política sanitária científica e centralizada, capaz de transpor os limites colocados pela autonomia dos estados e de resguardar as ações em saúde das influências clientelísticas dos potentados locais.

O bloco oligárquico no poder cedeu a algumas dessas reivindicações. Em abril de 1918, o presidente, Wenceslau Brás, que cumpria os últimos meses de seu mandato, visitou um dos postos de saúde criados por Belisário Penna. Em 1º de maio, assinou decreto que criava o Serviço de Profilaxia Rural e que concedia a Pena, virtual chefe do novo serviço, mil contos para instalar mais oito postos no Distrito Federal.[28]

Arthur Neiva era, desde dezembro de 1916, o diretor do Serviço Sanitário do Estado de São Paulo, tendo substituído Emílio Ribas, que se aposentara depois de chefiá-lo por 18 anos. O Código Sanitário elaborado por Neiva, e aprovado pelo Legislativo paulista, em dezembro de 1917 (lei nº 1596),

foi o primeiro a incorporar, sob forma de lei, e com maior abrangência, os postulados do saneamento rural. Segundo Castro Santos (1987), os serviços sanitários daquele estado também se restringiam às cidades, que serviam de portas de entrada aos imigrantes. A resistência dos grandes proprietários rurais às ações públicas em seus domínios afrouxou após a deflagração da Primeira Guerra Mundial, já que a interrupção do influxo migratório tornou conveniente o prolongamento do tempo de vida útil da força de trabalho engajada na produção agrícola.

Quando a Fundação Rockefeller deu início às suas atividades no Brasil, Neiva, embora fosse declarado admirador dos Estados Unidos, propôs ao governo do estado um padrão de relacionamento que não ofuscasse a qualificação técnica e a primazia dos sanitaristas brasileiros. Em fevereiro de 1917, escreveu:

> de modo nenhum nos podemos opor a empreendimento tão útil e humanitário, e se o fizéssemos, iríamos escandalizar todo o Brasil, principalmente os estados do Rio e Minas que ... têm procurado facilitar a tarefa dos médicos norte-americanos. Para um fato, porém, quereria despertar a atenção de V. Ex.ª ... quero referir-me ao vezo nacional de auxiliar com toda a solicitude aos estrangeiros que aqui aportam, negando toda espécie de auxílio às solicitações efetuadas pelos filhos do país.

De acordo com a proposta de Neiva, em vez de o governo custear metade das despesas da profilaxia da ancilostomíase em determinada localidade, como queria a "comissão *yankee*", ela assumiria todos os seus gastos, comprometendo-se o Estado a realizar trabalho idêntico em outro lugar, com a mesma soma. Neiva queria que as comissões competissem para ter "a satisfação de demonstrar aos poderes nacionais da eficiência e do saber dos profissionais brasileiros atualmente capazes de realizar toda e qualquer profilaxia, se porventura não lhes faltarem o meio pecuniário e o necessário prestígio dos detentores do poder".[29]

A disseminação de postos permanentes para a profilaxia de doenças endêmicas não implicou o abandono da tradição campanhista, voltada para as doenças que grassavam epidemicamente nas cidades litorâneas. Com o fim da Primeira Guerra, a Comissão Sanitária Internacional da Fundação Rockefeller direcionou suas baterias bélico-sanitárias para o combate à febre amarela, em escala mundial.

Como dissemos, após a bem-sucedida campanha no Rio de Janeiro, no governo de Francisco de Paula Rodrigues Alves, Oswaldo Cruz alertara insistentemente as autoridades e a opinião pública para o perigo que representava a permanência daquela doença no Norte e Nordeste do Brasil, afirmando que reinfestaria a capital da República. Por uma ironia da história, o jogo partidário brasileiro pôs a febre amarela novamente em evidência, menos como problema sanitário e mais como trunfo político, justamente no momento em que a Rockefeller a elegia como alvo.

Neiva assumira a direção do Serviço Sanitário de São Paulo a convite de Oscar Rodrigues Alves, secretário do Interior no governo de Altino Arantes, que exercera o mesmo cargo durante o tempo em que Francisco, pai de Oscar, fora, pela segunda vez, presidente do estado (1912-16). A eleição de Arantes (1916-20) fazia parte da estratégia de reconduzir o velho Rodrigues Alves à presidência da República. Sua eleição ocorreu em 1º de março de 1918, mas às vésperas da posse, que devia ocorrer em 15 de novembro, começaram a circular rumores alarmantes sobre a saúde de Rodrigues Alves. Naquele mês de outubro, o noticiário dos jornais era quase todo absorvido pela epidemia de gripe espanhola, que, no Rio de Janeiro, revestia-se de tremenda dramaticidade, superando de longe as experiências anteriores com a febre amarela, a varíola e o cólera. Só em outubro morreram 5.676 pessoas na capital federal. Na segunda quinzena, a gripe invadiu o interior.

Em 15 de novembro, Delfim Moreira tomou posse como vice-presidente em exercício. Na sua casa em Guaratinguetá, prostrado pela doença, Rodrigues Alves esforçava-se para influir, por intermédio dos filhos, na escolha dos ministros que comporiam um governo em que ninguém mais acreditava. Para surpresa de todos, sobreviveu à espanhola e, depois do Natal, ainda teve forças para regressar ao Rio de Janeiro num trem especial. Aquele ano novo foi celebrado com grande euforia

pelos sobreviventes da gripe. A guerra européia chegara ao fim, com a assinatura do armistício em 11 de novembro, depois de consumir cerca de oito milhões e setecentas mil vidas. As revoluções na Europa central e oriental retardaram a Conferência de Paz, inaugurada em Versalhes em janeiro de 1919.

Contrapondo-se a Delfim Moreira, que exigia plenos poderes, Rodrigues Alves ainda tentou trocar sua renúncia pela indicação de Altino Arantes, mas seu tempo se esgotara: a morte colheu-o na madrugada de 16 de janeiro de 1919. Em 28 de julho, Moreira deu posse ao novo presidente eleito, o paraibano Epitácio Pessoa. Segundo Afonso Arinos, a morte de Francisco de Paula Rodrigues Alves selou o destino da República Velha, já que privou o país do líder capaz de conservar as estruturas tradicionais, adaptando-as às novas realidades emergentes no pós-guerra. Apesar da admiração que nutre pelo personagem, reconhece:

> aquele homem combalido não estava em condições de enfrentar os problemas da presidência ... muito diversos daqueles que resolvera de 1902 a 1906, e que exigiam novas energias, ... nova visão de estadista. O governo Rodrigues Alves de 1918 não poderia ser uma repetição do governo Rodrigues Alves de 1902 ... então, ele era o homem do futuro e agora, força é reconhecê-lo, era o homem do passado. Foi precisamente o eco do seu passado que o tornara, por equívoco, o homem do presente (Franco, pp. 837-8).

Quando se armava o dispositivo para reconduzi-lo à presidência, e se desfraldavam as bandeiras que o haviam consagrado como estadista, coube a Arthur Neiva hastear uma das mais importantes, a do saneamento. De seu ponto de vista, o engajamento naquela candidatura era a chance de poder levar à prática as reivindicações do movimento sanitarista e de ser reconhecido como um Oswaldo Cruz redivivo. A febre amarela era o "eixo" do programa de saúde que submeteu a Rodrigues Alves em novembro de 1918. Segundo Neiva, ela existia "da Bahia ao Ceará ... havendo suspeita de que grasse endemicamente no Espírito Santo e no Maranhão, o que aumentaria, mais para o Norte e para o Sul, a zona do Brasil infectada pelo mal. Tenho absoluta convicção da sua presença no interior daqueles estados do Norte, contra a opinião dos que acreditam que ela se limita exclusivamente à zona litorânea".[30]

O comentário trazia implícita uma crítica à teoria que norteava a estratégia da Rockefeller de erradicar completamente a doença atacando apenas alguns focos chaves na costa do Pacífico, na costa oriental da América e na costa ocidental da África. Para Neiva, a febre amarela se tornara uma questão de soberania nacional. Se o governo brasileiro não a enfrentasse, os norte-americanos o fariam, "empregando o lema chileno *'por la razón ó la fuerza'*. Força, aí, não quererá dizer que haja necessidade de empregar canhões, porém uma arma de eficácia muito maior, como seja a boicotagem comercial para toda a zona infestada".

O desenlace daquela conturbada sucessão presidencial pôs a pique os planos de Neiva e favoreceu os de seu rival, Carlos Chagas. Epitácio Pessoa, o presidente eleito após a morte de Rodrigues Alves, tinha relações de parentesco com Chagas. O fato de ser um representante da Paraíba, estado que ocupava posição periférica no pacto oligárquico do "café-com-leite", favoreceu o movimento sanitarista, que pleiteava mais poder à saúde pública em detrimento da autonomia dos estados. Em 22 de novembro de 1919, Epitácio Pessoa enviou ao Legislativo mensagem propondo a reforma dos serviços de saúde: "Crie-se um novo ministério ou mantenha-se a organização atual, o que é indispensável é ampliar a esfera da nossa defesa sanitária". (Hochman, 1998, p. 23).

Em janeiro de 1920, foi criado o Departamento Nacional de Saúde Pública (DNSP), no âmbito, ainda, do ministério mais político do governo, o da Justiça e Negócios Interiores. Com a nomeação de Chagas para o cargo de diretor, que exerceu até 1926, foi restabelecida a ligação umbilical de uma saúde pública mais autônoma e bem aparelhada com o Instituto Oswaldo Cruz, que conservou sua autonomia financeira e o mesmo *status* administrativo no organograma do ministério. Este foi, por sinal, um dos aspectos da reforma que suscitou os mais acalorados debates na Câmara.

Como veremos no próximo capítulo, a política de Chagas e de seu sucessor, Clementino Fraga, com relação à febre

amarela, foi de conceder à Fundação Rockefeller todas as facilidades que pleiteou para levar a cabo o ambicioso programa de sua erradicação.

Produção, pesquisa e ensino em Manguinhos nos anos 1920

O Serviço de Medicamentos Oficiais, criado junto com o de Profilaxia Rural, em 1º de maio de 1918,[31] acarretou o fortalecimento de uma nova vertente industrial em Manguinhos, voltada para os quimioterápicos. Com contabilidade e pessoal independentes, ficou a cargo da seção de Química Aplicada, instituída em 1919. O objetivo principal daquele serviço, implantado também no Butantã, era a preparação e distribuição da quinina, a partir de sais importados, para a profilaxia da malária. Se houvesse suficiente dotação orçamentária, seriam fabricados outros medicamentos, como o óleo chenopódio, o timol, o beta naftol, o tártaro emético e a emetina. Os comprimidos de quinina preparados no instituto passaram a ser fornecidos gratuitamente aos postos de profilaxia rural, e a preços subsidiados aos estados, às Forças Armadas, empresas públicas, distribuidores particulares — que tinham sua margem de lucro prefixada — e empresas ferroviárias, industriais ou agrícolas, que deviam fornecer a quinina gratuitamente a seus trabalhadores.

Além da quinina e do tártaro emético, a seção de Química Aplicada desenvolveu, em 1921, o sorosol para tratamento da sífilis. Em 1924, já instalada em novo prédio conhecido até hoje como “Quinino”, começou a produzir os sais sódicos, em cápsulas gelatinosas, e os ésteres de chalmoogra para tratamento da hanseníase. A análise de óleos vegetais de espécies botânicas brasileiras resultou em novos preparados, como o óleo de charpotcochis, empregado por Souza Araújo no tratamento da hanseníase, também.

Os “técnicos” da seção (assim eram chamados os médicos do instituto, neste caso recrutados para trabalhar como químicos), José Carneiro Felipe, Gilberto Vilela, Nicanor Botafogo Gonçalvez e seus auxiliares, produziam também alguns antígenos — a trivacina antitífica, por exemplo — e o soro hemolítico. Em 1926, Gonçalvez foi enviado à Alemanha, por dois anos, para se aperfeiçoar em química vegetal, e em 1928 Chagas contratou um especialista alemão, o dr. Fritz Unger, para reforçar o estudo dos alcalóides e outros componentes vegetais aproveitáveis na terapêutica e na indústria.

A seção de Química Aplicada tinha a seu cargo outro serviço conferido a Manguinhos pela lei que regulamentou o Departamento Nacional de Saúde Pública, em 15 de setembro de 1920: a análise da qualidade e dosagem dos imunobiológicos importados ou fabricados por laboratórios nacionais, alguns fundados, como veremos, por cientistas do próprio instituto.[32] A rotina estafante daquela seção incluía ainda exames clínicos, bromatológicos e toxicológicos. Entre 1920 e 1929, analisou 198 preparados farmacêuticos.

Às vésperas da criação do DNSP, Chagas negociou com o barão de Pedro Afonso e o prefeito Carlos Sampaio a incorporação a Manguinhos da vacina antivariólica, que era fabricada no instituto de propriedade do barão, num sobrado na rua do Catete nº 197.[33] Em setembro de 1920, ele recebeu 118 contos de indenização. O Vacinogênico continuou a funcionar no Catete até 1922, quando se transferiu para novo pavilhão construído no Instituto Oswaldo Cruz, permanecendo sob a direção de Paulo Afonso Franco, filho de Pedro Afonso.

A relação dos produtos comercializados pelo Instituto Oswaldo Cruz em 1925 (Quadro III) totalizava 36 itens, inclusive os solutos de tártaro emético e de metileamina, este para tratamento da difteria aviária. A antivariólica não constava da relação, porque se destinava exclusivamente à Saúde Pública. O soro antimeningocócico começou a ser preparado em 1920, quando houve um surto de meningite no Distrito Federal. A relação incluía a “vacina anticarbunculosa Manguinhos”, contra o carbúnculo hemático, patenteado em 1918 por Alcides Godoy e Astrogildo Machado.

As “descobertas” do instituto, não necessariamente patenteadas, incluíam o gynhornon, fornecido a partir de 1929, e a bacteriofagina, novo remédio para tratamento das disenterias, criado em 1923 por J. da Costa Cruz, a quem Chagas

Dr. Cassio Miranda e equipe no laboratório produtor da vacina antivariólica em 7 de agosto de 1954.
Coc/Fiocruz

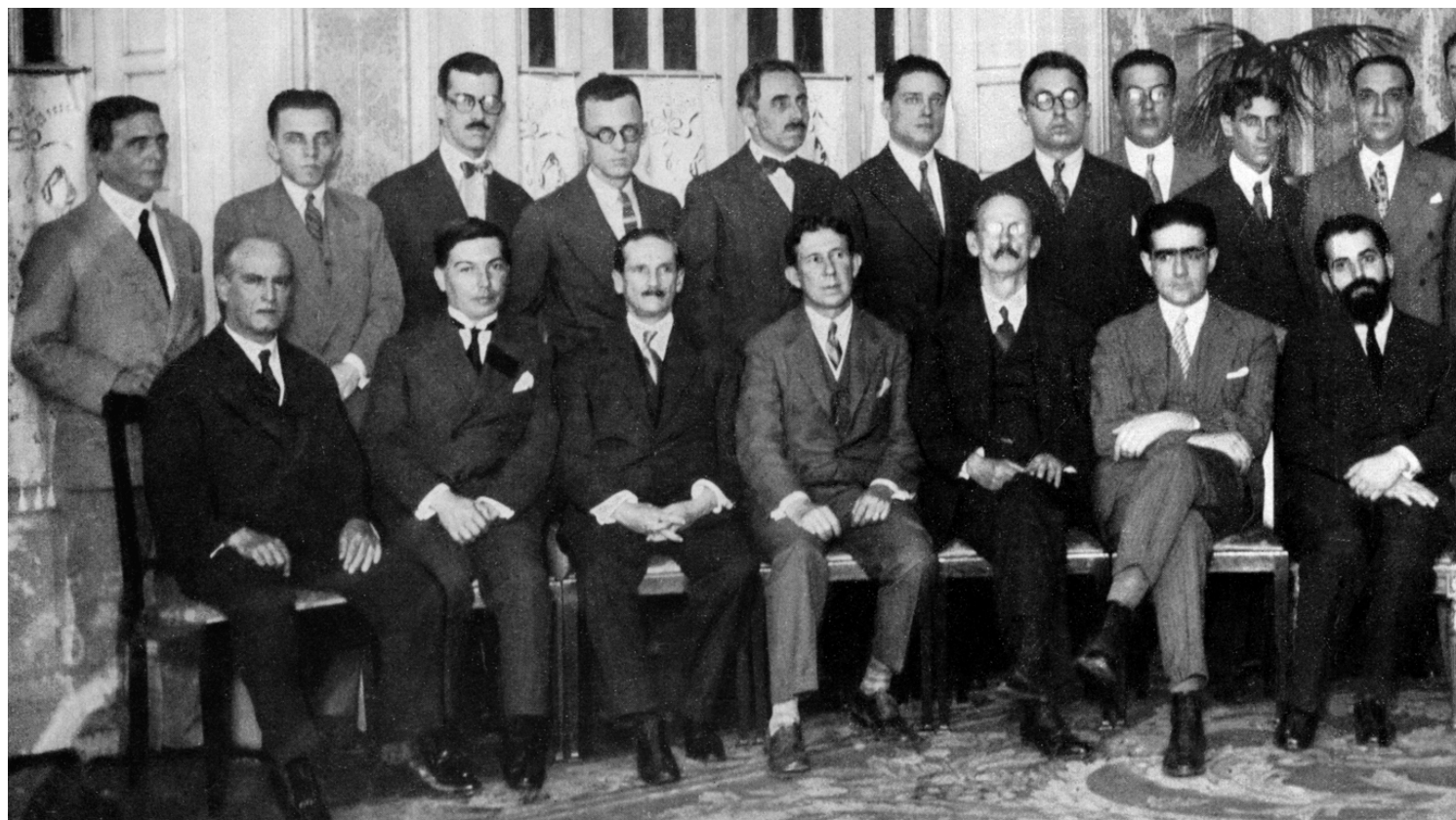
Barão de Pedro Afonso, primeiro diretor do Instituto Soroterápico de Manguinhos e proprietário do Instituto Vacinogênico.
Coc/Fiocruz

Médico colhe linfa de bezerro com *cowpox* para inoculá-la, com a lanceta, no braço de indivíduos que contraíam uma varíola benigna, ficando imunizados contra a *smallpox*, o agente da infecção variólica clássica no homem, conforme demonstrara Edward Jenner (1749-1823), ao alterar a prática já milenar da variolização. A varíola induzida pela linfa do bezerro continuava a ser replicada, de braço em braço, formando longas cadeias humanas de transmissão pela qual circulavam agentes de outras doenças infecciosas. A vacina jenneriana chegou ao Brasil por iniciativa do marquês de Barbacena, que mandou a Lisboa escravos e um facultativo para transmiti-la, de braço a braço, até a Bahia, de onde foi levada ao Rio de Janeiro, ainda em 1804. A vacina animal, cultivada em vitelos, em laboratório, e inoculada diretamente no homem, sem usá-lo como veículo de replicação do vírus, chegou ao Brasil, primeiro, em 1884, por obra de Claude Rebourgeon, e definitivamente em 1887, quando Pedro Afonso Franco, barão de Pedro Affonso, diretor da Santa Casa da Misericórdia, iniciou as inoculações em vitelos de amostra da vacina importada do Instituto Chambon. Este instituto iniciara a produção da vacina animal em Paris, em 1864. O Instituto Vacinogênico fundado por Pedro Afonso, na rua do Catete, foi transferido em 1922 para o Instituto Oswaldo Cruz.
Reprodução/Coc/Fiocruz

atribuía "descoberta de grande vulto em questões de doutrina referentes ao bacteriófago".

Chagas alterou as regras concernentes aos recursos arrecadados pelo instituto. O regulamento de 1919 estabeleceu que pesquisas, análises e outros trabalhos realizados a pedido de particulares fossem pagos de acordo com uma tabela organizada pelo diretor, cabendo ao instituto 50%, e o restante aos funcionários que os executassem. Estes foram beneficiados por outro artigo, que legitimava o expediente incomum adotado por Oswaldo Cruz, em 1908: os produtos biológicos e quimioterápicos que representassem descobertas de funcionários, "e dos quais tiverem sido obtidas patentes de invenção, poderão ser fabricados e vendidos pelo instituto, mediante acordo com os respectivos descobridores".[34]

Tais medidas foram duramente atacadas pelos adversários de Chagas, e houve fortes pressões para que o governo assumisse o controle das rendas de Manguinhos. Contestando as críticas que partiam, inclusive, de pesquisadores do instituto, Chagas argumentou que a descoberta de produtos merecia ser recompensada, pois era o resultado da capacidade profissional.

> Alegam os contraditores dessa prática que os tais descobrimentos são realizados com material do Estado, e que os descobridores são pagos para realizar descobertas. À primeira objeção ... cabe a resposta de que não é o microscópio nem o tubo de cultura que fazem as descobertas ... E quanto à outra alegação, eu devo afirmar que entre as atribuições dos funcionários deste instituto não figura a obrigação de fazer descobertas. Seja como for, o certo é

que devemos a tais normas ... uma grande parte do desenvolvimento científico do instituto.[35]

De fato, na década de 1920 houve considerável expansão das atividades de pesquisa, ensino e produção, em parte motivada pelas novas demandas do Departamento Nacional de Saúde Pública e de órgãos governamentais ligados à agricultura e veterinária.

A reforma do ensino médico realizada em 1925, com base no plano elaborado pelo dr. Juvenil da Rocha Vaz, catedrático de clínica propedêutica, vinculou o IOC à Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, aproximando seu currículo dos problemas clínicos relacionados às endemias rurais, convertendo o sanitarismo numa carreira atraente para os profissionais da saúde. Inaugurou-se na faculdade a cadeira de Doenças Tropicais, da qual o próprio Chagas se tornou titular. O curso de Higiene e Saúde Pública, ministrado por pesquisadores de Manguinhos, garantia aos aprovados a nomeação para cargos nos serviços sanitários federais, independentemente de concurso. Nele só podiam se matricular os que apresentassem o diploma do curso de Aplicação do Instituto Oswaldo Cruz, cujo programa foi ampliado pelo regulamento de 1926. Fracionou-se então em três partes: bacteriologia e imunidade; micologia, protozoologia, helmintologia, entomologia e zoologia médica; e, por último, anatomia patológica.[37]

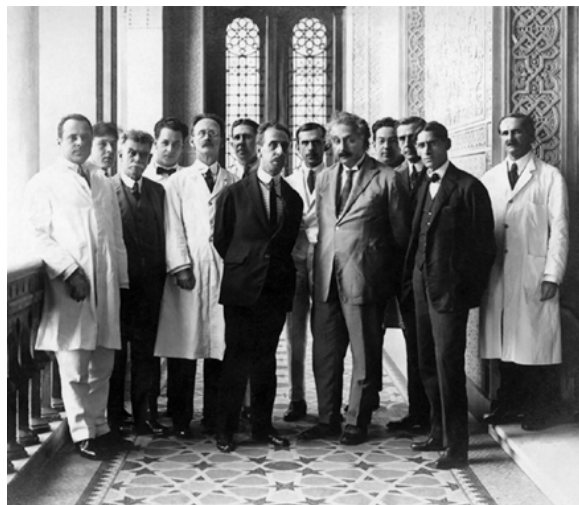
Na década de 1920, os trabalhos científicos do Instituto Oswaldo Cruz estiveram direcionados, principalmente, para as endemias brasileiras e, em menor medida, para as doenças veterinárias. A doença de Chagas, apesar dos ataques desferidos

Cientistas de Manguinhos em 1928. Da esquerda para a direita, sentados: Antônio Cardoso Fontes, Olympio da Fonseca Filho, Leocádio Chaves, Alcides Godoy, Adolpho Lutz, dois visitantes argentinos — Eduardo Del Ponte e Alfredo Zuccarini — Carlos Chagas, Miguel Osório de Almeida, Henrique de Beaurepaire Rohan Aragão, Astrogildo Machado e Aristides Marques da Cunha. Em pé: Waldomiro de Andrade, Gilberto Villela, João Carlos Nogueira Penido, Evandro Chagas, Heráclides Cézar de Souza Araújo, Thales Martins, Julio Muniz, José da Costa-Cruz, José Carneiro Felipe, Oswino Alvares Pena, Antônio Augusto Xavier, Carlos Burle de Figueiredo, Carlos Bastos de Magarinos Torres, Antônio Eugênio de Arêa Leão, Angelo Moreira da Costa Lima, Walter Oswaldo Cruz, José Guilherme Lacorte, Eudoro Villela, José de Castro Teixeira e Archanjo Penna de Azevedo.
Fonseca Filho, 1974, pp. 120-121.

na Academia Nacional de Medicina, continuou a ser estudada por Chagas e Eurico Villela, sobretudo a forma cardíaca e as lesões que a doença provocava no fígado. Genésio Pacheco estabeleceu novo processo para o diagnóstico da disenteria bacilar. Lutz inaugurou os estudos sobre a esquistossomose, verificando sua grande disseminação no Norte e, em menor escala, no Sul do país.

Magarino Torres chamou a atenção, em 1927, para o toxoplasma, mostrando que o parasito era o agente etiológico de uma nova doença humana, a toxoplasmose. A hanseníase e as helmintoses eram outros temas importantes de pesquisa. Em 1927-28, José Gomes de Faria e Oswaldo Cruz Filho completaram, na Argentina, os estudos sobre a piroplasmose ou "tristeza dos bovídeos", e Aragão publicou trabalho importante sobre o mixoma dos coelhos, sugerindo que fosse utilizado para combater uma praga destes animais que dizimava as lavouras australianas, experiência executada mais tarde, com êxito.

Os regulamentos de 1919 e 1926 pela primeira vez demarcaram "seções" abrangendo áreas já consolidadas ou novas, destacando-se entre estas a físico-química e a fisiologia, que Chagas considerava vitais para a renovação do instituto. Foi um primeiro esforço no sentido de estabelecer divisão de trabalho mais clara entre as rotinas de produção e pesquisa, mas as seções teriam caráter mais formal do que real, pois, no cotidiano, os pesquisadores continuariam a repartir seu tempo entre pesquisa, ensino e produção, e subsistiria a duplicidade entre as atribuições oficiais de cada seção e a prática efetiva de seus integrantes. O regulamento de 1919 criou a seção de Química Aplicada, e o de 1926, as de Bacteriologia e Imunidade; Zoologia Médica; Micologia e Fitopatologia; Anatomia Patológica e Hospitais.

As mais ligadas à produção eram a de Química e a de Bacteriologia e Imunidade. Chefiada por Antônio Cardoso Fontes que, há muitos anos, estudava a biologia e a suposta filtrabilidade do bacilo de Kock, esta última abrigava a coleção de culturas e bactérias e o preparo de soros e vacinas, inclusive a antivariólica. Assumiu, também, a responsabilidade pela análise dos produtos biológicos postos à venda no mercado, assim como pelos exames bacteriológicos requeridos pela saúde pública. A Seção de Zoologia Médica, dona de ricas coleções, confundia-se com o laboratório de Adolfo Lutz. Em 1925-26, ele estudava os tabanídeos e nematóceros, que considerava tão importantes quanto os mosquitos como transmissores de doenças humanas. Nos relatórios anuais do IOC, figuravam como "seções" independentes a Entomologia, chefiada por Ângelo Moreira da Costa Lima, e a Helmintologia, a cargo de Gomes de Faria e Lauro Travassos. A Seção de Micologia foi instalada em 1922 por Olympio da Fonseca Filho e pelos assistentes Antônio Eugênio de Arêa Leão e Alberto Simões Levy. Segundo Chagas, era única em seu gênero no país, e possuía uma coleção de culturas de cogumelos com mais de mil espécies diferentes, "uma das mais ricas e preciosas do mundo".[38]

Visita de Albert Einstein ao Instituto Oswaldo Cruz em 9 de maio de 1925. Presentes, da esquerda para a direita, Burle de Figueiredo (1º), Antônio Eugênio Arêa Leão (2º), Adolpho Lutz (5º), Alcides Godoy (6º), Carlos Chagas (7º), Astrogildo Machado (8º), Albert Einstein (9º), José da Costa Cruz (10º), Carneiro Felipe (12º) e Leocádio Chaves (13º).
Coc/Fiocruz

A Fisiologia chegou tarde ao Instituto Oswaldo Cruz, não obstante fosse cultivada no Museu Nacional desde o século anterior. A seção foi implantada quando Chagas contratou em 1927 seu chefe de serviço, o dr. Miguel Ozório de Almeida. Quanto à Anatomia Patológica, embora fosse uma das áreas pioneiras de Manguinhos, Chagas a considerava deficiente. Para aprimorá-la trouxe, em 1918, o dr. Bowman C. Crowell, do Hospital de Bellevue de Nova York, ligado também à Fundação Rockefeller, que permaneceu no instituto por cinco anos. "Tinha grande experiência de nosologia tropical adquirida em longa permanência nas Filipinas. ... Uma das primeiras e trágicas tarefas que coube a Crowell desempenhar foi a de necropsiar algumas das primeiras vítimas da pandemia de gripe" (Fonseca Filho, 1974, p. 73). Da seção faziam parte também Carlos Burle de Figueiredo, Carlos Bastos de Magarinos Torres, Oswino Penna e Eurico Villela.

A inauguração do Hospital Oswaldo Cruz, em 1912, foi importante para os trabalhos experimentais destes patologistas, que continuaram a se ocupar das necrópsias em todos os grandes hospitais da cidade, mantendo uma interface com os problemas de "medicina prática" de seus corpos clínicos e os de medicina experimental dos laboratórios de Manguinhos. O Hospital Oswaldo Cruz, dirigido por Evandro Chagas, além de cumprir a função de centro de estudos, desde cedo começou a prestar assistência à população de subúrbios próximos, sobretudo durante as epidemias de varíola, em 1925-26, e de febre amarela, em 1928-29.

A Seção de Protozoologia não constava do organograma definido em 1926, mas possuía dois chefes de serviço, Henrique Aragão e Aristides Marques da Cunha, o assistente Julio Muniz e um pequeno corpo de funcionários, que incluía desenhista, preparador, microscopista etc. As coleções desta seção totalizavam cerca de 1.200 preparações, "algumas com mais de dez anos e de valor documentário inestimável". Seus integrantes estudavam sistemática e biologia de protozoários. A problemática da etiologia da febre amarela, reavivada em 1918, levou-os a se dedicarem também às espiroquetas e em seguida aos vírus.

Em 1928, quando a doença reconquistou o Rio de Janeiro, e os norte-americanos provaram que seu agente era um vírus filtrável, a Cavalariça deixou de servir à preparação de soros e passou a abrigar a criação de camundongos e macacos inoculados por Henrique Aragão, que chegou a produzir uma vacina contra a febre amarela, usada em milhares de habitantes da cidade. Falaremos dela no próximo capítulo.

A última vacina bacteriana contra a febre amarela

Trataremos aqui daquela que soçobrou dramaticamente nesta brusca virada da febre amarela, da etiologia bacteriana para a viral. Foi desenvolvida em 1918 por Hideyo Noguchi (1876-1928), um bacteriologista do Rockefeller Institute for Medical Research, em Nova York. De origem muito humilde, nasceu numa pequena aldeia japonesa e foi batizado com o nome de Seisaku Noguchi. As fotos que se vêem dele mostram um homem de baixa estatura, semblante simpático, olhos vivazes, sempre a esconder a mão esquerda, deformada em conseqüência de séria queimadura sofrida aos dois anos. Educou-se à custa de grandes sacrifícios da mãe e da irmã, e graças a certas qualidades que os biógrafos ressaltam: o poder de atrair a ajuda de amigos e estranhos, e a tenacidade, que faria dele um dos mais prolíficos bacteriologistas de sua geração. Num período da juventude em que se sentia especialmente deprimido com a dificuldade de concretizar seus sonhos, mudou de nome para Hideyo, 'grande homem do mundo'.

Em 1899, conheceu Simon Flexner, professor de patologia da Universidade da Pennsylvania, que estave em Tóquio, à frente de uma comissão médica que iria às Filipinas para investigar um surto de disenteria. Visitavam o Instituto Kitasato de Doenças Infecciosas, quando Noguchi, que trabalhava ali como auxiliar de pesquisa, disse a Flexner que gostaria de ir para a América, e este, casualmente, respondeu que isso seria muito bom. Noguchi tomou ao pé da letra o comentário e, com dinheiro emprestado dos amigos, embarcou para São Francisco e, no final daquele ano, bateu à porta de um atônito

Flexner. Conseguiu uma colocação como auxiliar de pesquisa de Weir Mitchell, um estudioso do ofidismo, que buscava aplicar os avanços recentes nos conhecimentos sobre imunidade e antitoxinas à compreensão das complexas proteínas presentes nos venenos de cobra (Clark, 1959, pp. 2-3)

Quando o Rockefeller Institute for Medical Research, fundado em 1901, se transferiu para um prédio próprio, sob a direção de Flexner, em 1906, Noguchi foi contratado como pesquisador assistente. A partir de então, segundo Paul Franklin Clark, seu biógrafo e colega, trabalhou com furiosa intensidade em problemas relacionados à etiologia de diversas doenças, publicando um total de 212 trabalhos sobre assuntos tão diversificados quanto ofidismo, imunologia, tuberculose, esporulação de bactérias, sífilis e seu sorodiagnóstico, tracoma, poliomielite, raiva, tifo exantemático, febre de Oroya e verruga peruana, doença de Carrion, biologia e técnicas de cultivo de espiroquetas. (ibidem, pp. 6-7)

A febre amarela foi objeto de 34 trabalhos publicados entre 1918 e 1928. Noguchi chegou a ela por via da sífilis. O agente desta doença, que era um dos grandes problemas sanitários da época, foi descoberto em 1905, por Fritz Richard Schaudinn, jovem protozoologista de Hamburgo, com o auxílio de Hoffmann. A descoberta causou grande excitação nos institutos bacteriológicos do mundo inteiro, que se debruçaram não apenas sobre o *Treponema pallidum,* mas sobre outros membros da família das espiroquetáceas, microrganismos em forma de espiral que parasitam homens e animais, causando diversas doenças, entre elas a de Weil (de Adolf Weil, 1848-1916), hoje mais conhecida como leptospirose.

No ano seguinte à descoberta do agente da sífilis, Wassermann, Neisser e Bruck desenvolveram um método para o diagnóstico da doença, baseando-se na fixação do complemento, o que representou um passo fundamental para seu controle. Reações sorológicas para o diagnóstico de outras doenças seriam então derivadas da teoria humoral ou sangüínea da imunidade, que distinguia basicamente três componentes. O antígeno era a proteína estranha que, ao ser introduzida no organismo, gerava uma substância 'anti-ela', o anticorpo, específica para o microrganismo invasor. Nas reações de defesa atua também um sistema complexo e inespecífico de globulinas existente em qualquer soro sangüíneo, que os bacteriologistas da época denominaram "complemento", verificando que era termolábil: quando o soro era aquecido a 56ºC (inativado), o complemento desaparecia, ao passo que o anticorpo, termostável, continuava presente.

A fixação ou consumo do complemento foi descoberto em 1901 por Jules Vincent Bordet e Octave Gengou, quando juntaram duas misturas: uma formada por todos os elementos necessários à reação imunitária; outra composta por antígeno e anticorpo inativados (sem complemento). A reunião das duas misturas não acarretou a mudança de cor que se esperava, porque no primeiro complexo, o antigênico, o complemento havia sido fixado ou consumido. Se tivesse ficado livre, completaria a ação do anticorpo descomplementado da segunda mistura, promovendo a hemólise ou destruição dos glóbulos vermelhos, com liberação da hemoglobina e conseqüente envermelhecimento do líquido. Variando-se o antígeno empregado no primeiro sistema, obter-se-iam reações adequadas ao diagnóstico de diferentes doenças. Em 1913, por exemplo, Cesar e Guerreiro e Astrogildo Machado a utilizariam para o diagnóstico da doença de Chagas, no Instituto Oswaldo Cruz (Carneiro, 1963, pp. 38-9).

Bem antes disso, Noguchi varou noites estudando cada componente da reação, e conseguiu desenvolver um método alternativo ao de Wassermann para o diagnóstico da sífilis. Alguns hospitais o adotaram, mas logo surgiram outras modificações do método original. Noguchi ficou mais conhecido por causa do livro que escreveu sobre o sorodiagnóstico da sífilis, e pela habilidade com que cultivava espiroquetas. Espécies menos parasíticas tinham sido cultivadas *in vitro*, mas não em culturas puras. Noguchi as obteve usando fragmentos de tecido estéril, de preferência rim de coelho, em tubos com soro e uma camada de óleo de parafina para ajudar a criar ambiente propício à anaerobiose, isto é, à vida do microrganismo em ausência do oxigênio. Também conseguiu produzir lesões nos testículos de coelhos, que lhe propor-

cionavam suprimento constante de espiroquetas. Tornou-se assim um especialista nessa classe de microrganismos,[39] sobretudo depois que resolveu antiga controvérsia sobre a etiologia da paralisia geral e do tabe (*tabes dorsalis*), demonstrando a presença do *Treponema pallidum* em tecidos do cérebro.[40]

Em 1916, William Gorgas fez uma longa viagem pelo continente americano para identificar os centros onde seria travada a guerra de extermínio contra a febre amarela. O envolvimento dos Estados Unidos na Primeira Guerra Mundial e sua nomeação para o cargo de *surgeon general* o obrigaram a se dedicar a problemas mais urgentes. Porém, em junho de 1918, ainda durante a guerra, quando irrompeu uma epidemia em Guayaquil, que considerava um dos principais focos da febre amarela no continente, Gorgas enviou outra comissão àquela cidade, chefiada por Arthur Kendall. Noguchi fez parte dela, cabendo-lhe retomar as pesquisas sobre o agente etiológico da doença, tarefa que abraçou com entusiasmo por julgar que era a chance, finalmente, de trabalhar com algo que o tornaria muito famoso.

Gorgas, Flexner e outros investigadores consideravam provável que o agente da febre amarela fosse um microrganismo semelhante ao da doença de Weil, também conhecida como icterícia hemorrágica, que começara a ser estudada há pouco tempo. Em 1917, dois bacteriologistas japoneses, Inada e Ido, demonstraram que era uma espiroqueta a responsável pelo mal que acometia plantadores de arroz, mineiros e trabalhadores que lidavam com esgotos. A doença grassara também, intensamente, nas trincheiras européias, e as investigações feitas com o sangue de soldados franceses, alemães e italianos revelaram espiroquetas idênticas àquelas descritas no Japão. Nos países americanos ainda não se tinha experiência clínica com a doença. Noguchi verificou a presença das mesmas espiroquetas nos ratos americanos, e propôs um novo gênero para elas: *Leptospira* (Eckstein, 1931, pp. 269, 236-7; Plesset, 1980, pp. 178-9).

Eckstein (pp. 265-8) descreve em detalhes sua viagem à capital equatoriana: a escala em Balboa, na zona do Canal, o tumultuado embarque no Ucayali, com 15 caixas repletas de porquinhos-da-índia. e a chegada, em 15 de julho de 1918, junto com a cantora Maria Barrientos, que se recusou a desembarcar com os sessenta músicos de sua companhia, ao saber que a febre amarela grassava na cidade. A multidão no porto, indignada com a cantora, vaiou também os 'gringos' que vinham dar publicidade à pestilência de Guayaquil, então com cerca de oitenta mil habitantes, já classificada como uma das cidades mais insalubres do mundo pela comissão da Harvard School of Tropical Medicine, que lá estivera em 1913. Havia uma lei no Equador proibindo a imigração japonesa, e o biógrafo surpreende-se com a hostilidade de Noguchi em relação aos numerosos compatriotas que viviam no país. Para neutralizar o preconceito, discursou em espanhol, idioma que começara a aprender antes da viagem.

No dia seguinte à sua chegada, iniciou a investigação no Hospital de Febre Amarela, que ficava a dois passos do Hospital da Peste, outra doença que castigava Guayaquil, e que determinara, inclusive, a proibição de se trazerem para ela os porquinhos-da-índia abundantes no país, e não foram poucos os que riram de Noguchi por haver se dado ao trabalho de trazer tantos de tão longe. Em 24 de julho, nove dias apenas após a sua chegada, ele levou Kendall até o microscópio e mostrou-lhe o microrganismo que julgava ser o causador da febre amarela, uma espiroqueta como tinham previsto, muito provavelmente a mesma da icterícia hemorrágica.

Nos dias seguintes, adquiriu centenas de cobaias. Crianças traziam-lhe os mais variados animais, e Noguchi criou o hábito de ir aos mercados para examinar os que eram postos à venda. Fez experiências com pássaros, com ratos selvagens, até com burros. Tentou infectar com o germe que isolou o *Stegomyia fasciata* (*Aedes aegypti*), o transmissor indiscutível da febre amarela. E, diariamente, ia ao hospital para examinar os doentes.

No começo de setembro, a comissão norte-americana regressou aos Estados Unidos, mas ele permaneceu, redobrando os esforços para encontrar o microrganismo no sangue e nos tecidos das vítimas da febre amarela. Só deixou Guayaquil no

final de outubro, transformado em verdadeiro herói.[41] Conseguiu inocular batalhões recém-chegados do planalto andino com a vacina feita a partir da espiroqueta, sem saber ainda se iria funcionar. Ao partir para Nova York, fez o possível para impedir a publicação de qualquer relatório que contivesse informações sobre a descoberta antes de ele próprio a divulgar.

Em dezembro de 1918, estudava ainda a relação do suposto agente da febre amarela com organismos morfologicamente similares. Preocupava-o a semelhança com o da doença de Weil. Finalmente, decidiu que *Leptospira icterohaemorrhagiae* e *Leptospira icteroide* eram duas espécies distintas de espiroquetas.

Em nota publicada em janeiro de 1919, no *Journal of the American Medical Association*, relatou a indução da febre amarela em porquinhos-da-índia inoculados com sangue extraído de casos humanos. Obtivera seis resultados positivos num total de 17 doentes sangrados, depois de haver isolado o leptospira em culturas puras obtidas por "métodos especiais". Até o final daquele ano, publicaria 11 artigos sobre a etiologia da febre amarela no *Journal of Experimental Medicine*.

No primeiro, descreveu os pacientes, sustentando que a febre amarela em Guayaquil correspondia às descrições de outras partes do mundo. No segundo e terceiro, descreveu a doença induzida com a inoculação de sangue dos pacientes e de cultura da espiroqueta em porquinhos-da-índia, o único animal que se revelara suscetível tanto à febre amarela como à icterícia hemorrágica. No quinto artigo, referiu-se às experiências com o soro de convalescentes, mostrando que destruía as espiroquetas ou aquietava seus movimentos. O sexto foi o mais importante.[42] Os soros de 15 dos 18 doentes sangrados, já convalescentes, deram resultado positivo em porquinhos-da-índia, usando-se a técnica de Pfeiffer.[43]

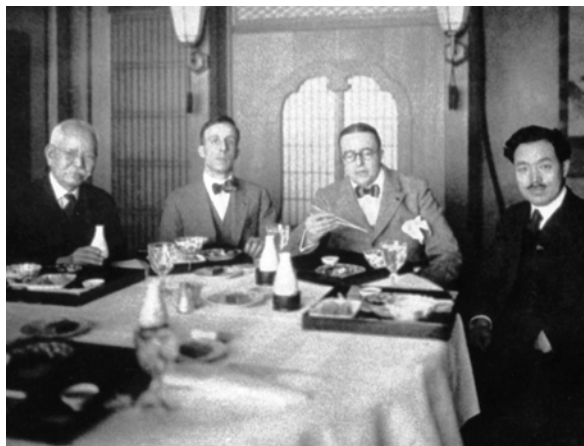
Animais de controle, inoculados com soro de soldados não imunes ou de casos de malária, e em seguida com as espiroquetas, deram reações de Pfeiffer negativas, vindo a morrer todos os animais com sinais típicos da febre amarela. No artigo seguinte,[44] Noguchi descreveu transferências bem-sucedidas da doença causada pelo leptospira por meio de picadas de estegomiias. Muitos fracassos foram relatados aí também. O décimo artigo apresentou um estudo comparativo das reações imunológicas ao *L. icteroides* e ao *L. icterohemorrhagiae*. Os resultados eram inconsistentes, contentando-se Noguchi em explicar que havia grande variação na suscetibilidade dos porquinhos-da-índia aos dois microrganismos e também na virulência destes (Eckstein, 1931, pp. 286-7; Clark, 1959, p. 18).

Àquela altura, seu laboratório já produzia quantidades substanciais de soro curativo em cavalos e vacina com leptospiras mortos. No verão de 1919, enquanto era publicada a série de artigos sobre a etiologia da febre amarela, a Fundação Rockefeller enviou outra expedição à América Central, sob o comando de Gorgas e com a participação do dr. Pareja, diretor do Hospital de Febre Amarela de Guayaquil, que passara uma temporada em Nova York aprendendo a usar os imunizantes de Noguchi. Levaram consigo soro e vacina suficientes para imunizar quinhentas pessoas (Plesset, 1980, pp. 191-4). Entre 1918 e 1920, 64 mil centímetros cúbicos de vacina e 6.450 centímetros cúbicos de soro, suficientes para 16.150 doses individuais, foram embarcadas para o Peru, El Salvador, Panamá, Guatemala, Honduras, Nicarágua e México (Cueto, 1993, p. 2).

Ainda em 1919, irrompeu uma epidemia no México, e Noguchi viajou para lá, a convite do governo mexicano, juntando-se em Mérida a outro pesquisador do instituto de pesquisas da Rockefeller, dr. I. J. Kliger. Encontraram apenas três casos no hospital de isolamento da cidade, e de apenas um obtiveram culturas capazes de produzir icterícia nas cobaias e revelar leptospiras nas autópsias. Soro preparado no Equador protegeu animais contra a doença adquirida no México.[45] Em fevereiro de 1920, Noguchi regressou a Nova York, mas em abril encontrava-se já em Havana, a caminho do Peru onde havia outro surto de febre amarela e onde obteria novas evidências em favor de sua teoria e de seus imunizantes.

Noguchi rapidamente conquistou adesões de personagens de peso na comunidade científica internacional. No relatório anual apresentado ao conselho de diretores científicos do Rockefeller Institute for Medical Research, em 1920, Flexner

assegurou que a relação entre *Leptospira icteroides* e a febre amarela fora assentada em bases sólidas após as viagens ao México e ao Peru (Plesset, 1980, p. 204).

Houve, porém, desde o início, algumas vozes dissonantes, principalmente a de Mario Lebredo, especialista cubano em febre amarela que participou também da comissão enviada a Guayaquil. Na reunião da Society for Tropical Medicine, realizada em junho de 1919, em Atlantic City, afirmou que Noguchi não provara que havia trabalhado com casos de febre amarela, e questionou o uso de porquinhos-da-índia como modelo experimental para o estudo da doença. Segundo Lebredo, o quadro clínico apresentado por Noguchi reproduzia, quase que palavra a palavra, a descrição de Inada e colaboradores sobre a doença de Weil. Temendo que a vacina pudesse vir a ser usada como medida preventiva principal, antes de seu valor ser adequadamente estabelecido, enfatizou a importância do controle da febre amarela pela erradicação de seu transmissor, o *Aedes aegypti*. Lebredo também esteve no México e lá tampouco encontrou o *Leptospira icteroides* (ibidem, pp. 190-1).

Drs. GoroKuno, Perrin, Henrique de Figueiredo Vasconcelos e Hideyo Noguchi em 19 de dezembro de 1920 durante visita ao Centro Japonês.
Coc/Fiocruz

Hideyo Noguchi com Carlos Chagas.
Eckstein, 1931, p. 276.

Entre 1924 e 1927, Noguchi realizou alguns dos melhores trabalhos de sua carreira. Estudou leishmânias, protozoários flagelados de plantas e insetos, a estrutura e mobilidade das espiroquetas, demonstrou a identidade da febre de Oroya e da verruga peruana, indicando inclusive o inseto transmissor do organismo que causava as diferentes formas da doença. Segundo Plesset (p. 233), nesse período de grande fertilidade, os céticos em relação à teoria da febre amarela começaram a aceitar com mais reservas os outros trabalhos que publicava, ao passo que os adeptos subiam de tom na defesa de suas idéias.

O Serviço Colonial Britânico preparava-se para iniciar a profilaxia da febre amarela em seus protetorados na África ocidental, a Costa do Ouro e a Nigéria. Adrian Stokes viajou para lá como membro de uma comissão encarregada de planejar os trabalhos, mas não conseguiu estabelecer a identidade do soro de africanos que convalesciam de febre amarela com o obtido por Noguchi na América do Sul.

Em 1921, aconteceu um fato grave. O International Health Board da Fundação Rockefeller enviou o dr. Howard Cross, recém-formado em medicina na Johns Hopkins, para fazer um estágio no laboratório do bacteriologista japonês, antes de seguir para Vera Cruz, onde veio a falecer em conseqüência da febre amarela, não obstante houvesse sido imunizado com a vacina de Noguchi. (ibidem, pp. 223-4).

Sentindo o chão tremer sob seus pés, este resolveu viajar para o Brasil, onde a oposição cubana vinha tendo grande repercussão, especialmente o artigo publicado por Guiteras com base nos trabalhos experimentais negativos de Lebredo. Em 1923, o governo brasileiro formalizou o acordo de cooperação com a Rockefeller visando à erradicação da doença no Norte e Nordeste do país. Em novembro, Noguchi e um assistente, o dr. Henry R. Muller, embarcaram rumo a Salvador com um carregamento de microscópios, vidraria, incubadores, porquinhos-da-índia, coelhos, *Maccacus rhesus,* babuínos, camundongos e ratos, tudo em caixas à prova de mosquitos.

Assim que foram anunciados os resultados da investigação de Noguchi em Guayaquil, Carlos Chagas mobilizou os pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz, enviando vários deles à capital baiana, onde a febre amarela era endêmica. Segundo Olympio da Fonseca, esperava-se que confirmassem a descoberta do sábio japonês, mas, apesar das facilidades proporcionadas pelos profs. Clementino Fraga, Gonçalo Muniz e Octavio Torres, na Faculdade de Medicina da Bahia, e pelos médicos do Hospital de Isolamento em Monte-Serrate, os bacteriologistas do Rio não conseguiam observar nada que confirmasse o que Noguchi havia descrito. No centro de operações do IOC, na Faculdade de Medicina, estiveram, em três levas sucessivas, os drs. Aristides Marques da Cunha, José Gomes de Faria, Carlos Bastos de Magarino Torres, Carlos Burle de Figueiredo e o próprio Olympio da Fonseca. Bacteriologistas de São Paulo não obtiveram melhores resultados.

> Era tal, porém, o prestígio do grande pesquisador japonês ... que, se pode dizer, ninguém acreditava, pelo menos até ir pessoalmente à Bahia ..., que o insucesso das pesquisas pudesse ser devido à inexistência do leptospira nos casos de febre amarela examinados. Todos pensavam, e muitos francamente o diziam, que fosse ele devido à inexperiência dos pesquisadores de Manguinhos, e à sua falta de preparo num campo de trabalho inteiramente novo, como era o dos leptospiras (Fonseca Filho, 1974, pp. 33-6).

Uma exceção era Adolfo Lutz. Embora estivesse voltado para outros objetos de pesquisa, tinha grande experiência com a febre amarela e estudara já a biologia das *Spirochetaceae*. Afirmava Lutz que, se a febre amarela tivesse por agente um microrganismo daquela família, ele o teria visto.

Em Salvador, Noguchi só encontrou três casos de febre amarela. Foi preciso mandar buscar outros no interior da Bahia. O relato de Eckstein (1931, p. 329) sobre sua estada naquela cidade mostra, por um lado, a atração exercida pelo lugar. Noguchi aprendeu o idioma da terra e logo se pôs a versejar em português, dando a entender o biógrafo que alguns destes versos foram estimulados pelas sedutoras baianas que conheceu. Para Noguchi, o clima e o ambiente não favoreciam o pensar e escrever. “Não admira que produzam pouco aqui” — desabafou. O prédio da faculdade lhe pareceu imponente, mas era completamente inadequado aos trabalhos laboratoriais.

Noguchi, que demorou a receber a parafernália despachada de Nova York, ficou desapontado por não encontrar um microscópio com campo escuro,[46] já que suas espiroquetas não podiam ser vistas sem aquele recurso de iluminação, e era essencial que as pessoas as enxergassem, pois não formavam colônias visíveis nos meios de cultura (Clark, 1959, p. 33).

Em 19 de dezembro, ele fez uma demonstração pública para os médicos e bacteriologistas nativos. Pôs sobre a mesa o soro de nove indivíduos que tinham se apresentado como convalescentes de febre amarela. Exibiu, também, quatro cepas do *Leptospira icteroides* obtidas no Equador, México e Peru, e três microrganismos da doença de Weil, deixando que os próprios médicos baianos fizessem os testes. Segundo Eckstein, os resultados foram cristalinos. Os soros dos nove convalescentes de febre amarela deram Pfeiffers positivos com seu leptospira, e negativos com os da doença de Weil. "Todo mundo fica impressionado", e Noguchi envia a Flexner e Russel, em Nova York, um telegrama entusiástico no qual informava que havia conseguido mostrar aos brasileiros por que não conseguiam comprovar sua teoria, acrescentando que eram "experimentadores destreinados, e seria surpreendente se tivessem conseguido" (apud Eckstein, 1931, pp. 335, 283).

Em 24 de fevereiro, médicos e autoridades foram se despedir dele nas docas de Salvador. "No Instituto Oswaldo Cruz"— lê-se ainda em Eckstein (p. 338) — "fez uso de boa quantidade de equipamentos caros que os drs. White e Scannell providenciaram. Agora que está deixando o instituto, com os médicos brasileiros à sua roda, um pergunta-lhe o que será feito com o equipamento. Noguchi abana a mão: 'fiquem com ele'".

Segundo Plesset (p. 259), sua capacidade de convencer se devia à indiscutível facilidade com que encontrava espiroquetas nas lâminas e culturas e também à experiência com o sofisticado microscópio de câmara escura. A próxima geração de bacteriologistas seria treinada para usá-lo rotineiramente, mas a de Noguchi o encarava ainda com espanto. Apesar disso, a maré montante das observações contrárias à sua teoria não cessou. Numa conferência sobre doenças tropicais na Jamaica, em 1924, Aristides Agramonte, o único sobrevivente da comissão liderada por Walter Reed, em 1900, atacou a teoria e a vacina de Noguchi.[47] O golpe mais sério partiu da Escola de Medicina Tropical de Harvard. Depois que Noguchi voltou do Brasil, Max Theiler e Andrew Sellards fizeram minucioso estudo da relação sorológica entre o *L. icteroides* e *L. icterohemorrhagiae*, aplicando a reação de Pfeiffer à cepa denominada Palmeiras nº 3, da Bahia, e a uma cepa do microrganismo da leptospirose proveniente de ratos de Boston (Plesset, 1980, pp. 241-2). As respostas foram idênticas. Porquinhos-da-índia imunizados contra uma infecção ficavam protegidos contra a outra.[48] Sellards esteve depois no Brasil e publicou outro trabalho crítico à teoria de Noguchi.

Em 1951, Max Theiler receberia o prêmio Nobel de fisiologia e medicina por ter desenvolvido uma vacina eficaz contra a febre amarela,[49] como veremos no próximo capítulo, mas, antes de isso acontecer, muitos ainda tombariam vítimas da doença, inclusive Noguchi.

O golpe final foi desferido pela West African Yellow Fever Commission, da Fundação Rockefeller, composta pelos drs. Adrian Stokes, Johannes H. Bauer e N. Paul Hudson. Em 1925, instalaram-se em Lagos, capital da Nigéria, com o propósito de isolar o *Leptospira icteroides* seguindo as técnicas usadas por Noguchi na América do Sul. De janeiro de 1926 a maio de 1927, estudaram bacteriologicamente 67 casos de febre amarela, e inocularam cerca de mil porquinhos-da-índia trazidos dos Estados Unidos e da Europa. Nenhum morreu com lesões típicas da doença. Foram igualmente infrutíferas as experiências feitas com coelhos, ratos, cães, gatos e cabras. Numerosas culturas feitas a partir do sangue dos indivíduos doentes ou de animais inoculados não revelaram a presença do microrganismo incriminado por Noguchi.

A comissão teve de buscar um animal que se prestasse ao estudo da febre amarela reinante na África ocidental. Stokes foi vitimado por ela pouco antes da publicação, em janeiro de 1928, do trabalho que mudaria completamente o rumo das investigações e da profilaxia daquela doença (Stokes, Bauer e Hudosn, 1928, pp. 103-64). Ela foi transmitida com absoluto sucesso a *Macacus rhesus* originários da Índia e com relativo

sucesso a *Macacus sinicus*, da mesma procedência. Comprovou-se então a ausência de espiroquetas ou leptospiras nos tecidos ou no sangue dos animais infectados, mas descobriu-se um vírus filtrável, com o qual obtiveram-se numerosos transmissores bem-sucedidos pelo *Aedes aegypti*.

Em 22 de outubro de 1927, Noguchi viajou para a África para tentar salvar a sua descoberta do naufrágio. No laboratório organizado pelo ingleses em Acra, na Costa do Ouro, com a colaboração de Young, que logo morreria também de febre amarela, inoculou cerca de quinhentos macacos e preencheu centenas de tubos, mas não conseguiu encontrar seu leptospira. Em 21 de maio de 1928, aos 52 anos de idade, completamente desiludido, morreu da doença que o tornara famoso. "É o fim e quero que seja", teria dito antes de expirar (Clark, 1959, p. 19).

A crise dos anos 1920

O Instituto Oswaldo Cruz, nos anos 1920, enfrentou crescente estrangulamento financeiro. Os recursos que arrecadava eram depauperados pela inflação e a concorrência de outros laboratórios produtores de imunobiológicos. A insuficiência das dotações orçamentárias requeria o desvio de proporção cada vez maior destes recursos da pesquisa para o custeio de despesas correntes,[50] num momento em que era crucial a renovação do programa de pesquisas do IOC, para sintonizá-lo com os avanços ocorridos nas ciências biomédicas após a Primeira Guerra Mundial, em particular nos campos da virologia e imunologia. Eram cada vez mais visíveis os sinais de saturação, desgaste e obsolescência da infra-estrutura tecnológica do instituto. Por sua vez, o declínio dos vencimentos dos pesquisadores causou a generalização do duplo emprego, prejudicando o rendimento dos trabalhos científicos.

No programa que apresentou a Rodrigues Alves, em novembro de 1918, Arthur Neiva já afirmava que o IOC estava em decadência e que corria o risco de perder o "bastão de comando" que ainda detinha na América do Sul para o Instituto Bacteriológico de Buenos Aires. A péssima remuneração de seus cientistas não explicava tudo. Neiva culpava também a "adoração ao bezerro de ouro". Em sua opinião, as recompensas oferecidas por Oswaldo Cruz e Carlos Chagas aos inventores de produtos biológicos constituíam um fator de dissolução, por haver incutido nos pesquisadores o amor excessivo ao dinheiro.

> Vários técnicos do instituto atualmente empregam toda sua atividade no preparo de vacinas, soros, produtos quimioterápicos que, revestidos do nome prestigioso do instituto onde foram preparados, possam dar uma fonte de renda avultada a seus manipuladores. Todo o ideal da pesquisa científica desinteressada já desapareceu ... e os que não se sentem com pertinácia para preparar soros e vacinas, procuram fundar na cidade laboratórios de pesquisas, onde possam encontrar uma condição material melhor do que a que lhes é fornecida pelos pequenos honorários que recebem.

Neiva criticava, inclusive, a decisão de Chagas de abrir consultório de clínica: "A direção de um instituto como o de Manguinhos não absorve somente algumas horas, porém toda a vida de quem o dirige" (Neiva, 23.11.1918, pp. 26-7).

A reforma que pretendia realizar envolveria a supressão da autonomia financeira do instituto e leis que proibissem seus cientistas de patentear produtos e os sujeitassem a um horário de trabalho, acabando com a informalidade que, no passado, redundara em horas extras voluntárias, mas que agora acobertava a duplicidade de empregos.

Uma das características mais notáveis dos primeiros anos de existência dos institutos bacteriológicos públicos fundados no Rio de Janeiro e em São Paulo foi a relação conflituosa com os clínicos, que se mostravam avessos à intromissão da medicina pasteuriana em sua prática privada ou nos cânones que regiam sua formação profissional. Nos anos 1920, estavam completamente desimpedidos os canais comunicantes entre a medicina pasteuriana e a clínica, generalizando-se o consumo dos produtos e tecnologias laboratoriais antes confinados nas instituições públicas. As técnicas aplicáveis ao diagnóstico ou à preparação de imunobiológicos tornaram-se atividades lucrativas, capazes de proporcionar retornos mais vantajosos do que os empregos no Estado.

Uma carta de Rocha Lima a Arthur Neiva, de meados de 1923, revela quão fundo o espírito do capitalismo penetrara na cidadela da ciência, dando cunho mundano e pragmático às ações daqueles personagens que, na conjuntura anterior, pareciam ser impelidos pela dedicação romântica e desinteressada a uma atividade hostilizada pelo meio social. De volta ao meio universitário de Hamburgo, depois de uma visita ao Rio de Janeiro e a São Paulo, para estudar as possibilidades do regresso ao país, Rocha Lima avaliava a impressão que lhe causara o meio científico brasileiro. Observa ter encontrado elementos "de primeira ordem mas falta o ambiente que os estimule e os utilize como fatores de progresso. De vez em quando, graças a uma feliz constelação, há um surto brilhante que a volta do ambiente normal pouco a pouco asfixia".

A ciência só era reconhecida quando transformável imediatamente "em moeda ou em nomeada, por benefício público real ou fictício". Rocha Lima sentira

> a pressão formidável do meio no sentido de busca de fortuna. Fez casa ou não fez casa, tem automóvel ou não, quando fará, quando terá são os critérios para julgar a capacidade e o êxito na vida. A ciência se industrializa tanto como empresas particulares como em institutos oficiais. ... E nós não podemos nos furtar à influência dele ou só em condições especiais (FGV/CPDOC. Arquivo Arthur Neiva. Correspondência).

A força de atração assinalada por Rocha Lima capturou praticamente todos os personagens que integravam os institutos públicos do Rio de Janeiro e de São Paulo. Vital Brazil deixou o Butantã para fundar no estado do Rio o Instituto de Higiene, Soroterapia e Veterinária. Rocha Lima, Arthur Moses, Henrique Aragão e Parreiras Hortas tornaram-se proprietários do Instituto Brasileiro de Microbiologia, que em 1922 anunciava pelas páginas de *Medicamenta* (1922, ano I, nº 5) a venda de "soros e vacinas para uso preventivo e curativo em medicina humana e animal".

Em Belo Horizonte funcionava, em 1923, o Instituto Biotherápico, cujo conselho técnico era formado por quatro cientistas de Manguinhos: Godoy, Astrogildo Machado, Marques Lisboa e Carneiro Felipe. O principal produto anunciado pela empresa, que tinha representantes em Montevidéu, Buenos Aires e Santiago, era o Neo-Sorosol, "sulfomercúrio de extraordinária ação terapêutica no moderno tratamento da sífilis" (*Medicamenta*, ano II, nº 16, 1923, p. 26).

O Laboratório de Pesquisas Clínicas, de Olympio da Fonseca e Julio Muniz, oferecia em *Sciencia Médica* (1924, nº 2, p. 772) um repertório variado de "vacinas autógenas" e diversos exames, inclusive anatomopatológicos, a cargo de Magarino Torres. O mesmo periódico apresentou detalhada descrição das moderníssimas instalações do Laboratório Dias da Cruz. Sob a fiscalização do Departamento Nacional de Saúde Pública — isto é, de Manguinhos —, abrigava um casarão, na rua Diniz Cordeiro, em Botafogo, laboratórios de pesquisas e análises químicas, salas de preparação de colóides, de solutos injetáveis e de enchimento de ampolas com variados imunizantes. Um de seus carros-chefes era o Chaulmoogrol para tratamento da hanseníase, um dos "medicamentos oficiais" fabricados em Manguinhos. A menção, em negrito, ao fato de ser "usado pelo Departamento Nacional de Saúde Pública" indica que eram concorrentes.

Essa é uma amostragem do que se pode colher nos periódicos médicos da época, voltados para o próspero campo das atividades médico-empresariais. *Sciencia Médica* foi fundada em 1923 por Arthur Neiva, em sociedade com dois outros assistentes de Manguinhos, Olympio da Fonseca e Cesar Pinto. *Medicamenta*, publicada entre 1922 e 1938, era dirigida pelo dr. Theofilo de Almeida, do DNSP, e de seu corpo de redação faziam parte sanitaristas, como Fontenelle, e cientistas do Instituto Oswaldo Cruz, cujo edifício ilustra a capa do primeiro número.

No decorrer dos anos 1920, Chagas esteve espremido entre dois *fronts*. Dentro de Manguinhos, mexeram-se os antigos adversários, e alguns novos, contra a entronização do príncipe herdeiro escolhido por Oswaldo Cruz em 1910. Após a criação do DNSP, diversos chefes de serviço e assistentes — Figueiredo de Vasconcelos, Cardoso Fontes, Henrique Aragão, Oscar Dutra e Silva e até Adolfo Lutz — encaminharam representação ao presidente Epitácio Pessoa, queixando-se de que o instituto

ficaria relegado ao abandono, caso seu diretor se dedicasse ao novo cargo. No *front* externo, multiplicavam-se as críticas ao novo órgão e a seu titular. Começaram os ressentidos com o veto ao projeto mais ambicioso de Azevedo Sodré, que previa um ministério para a Saúde. Após a primeira reforma do DNSP, em 1920, os preteridos no Conselho Consultivo, entre eles Afrânio Peixoto, engrossaram as hostes dos críticos (Labra, 1985, p.171).

Em contrapartida, Chagas conquistava aliados entre os médicos mais jovens, influenciados pelo sanitarismo norte-americano, que encaravam com menosprezo os da estirpe arcaica, apegados à higiene francesa e alemã. O Congresso dos Práticos realizado no Rio de Janeiro, em 1922, reuniu esse grupo profissional, e suas propostas foram apoiadas e, em certa medida, implementadas por Chagas. É sob esta perspectiva que Labra aborda as controvérsias sobre a doença de Chagas na Academia de Medicina, em 1922-23, e a já mencionada a reforma do ensino médico, em 1925. "De uma penada"— avalia a autora — introduziram-se modificações na estrutura de poder da faculdade, que contribuíram para o recrudescimento da oposição a Chagas, "colocando em pauta as tensas relações dela com o IOC e o DNSP".

O mar em que navegava o diretor de Manguinhos e da saúde pública tornou-se mais encapelado durante o governo do mineiro Arthur Bernardes, seu amigo pessoal, que venceu em março de 1922 a "reação republicana" liderada pelo político fluminense Nilo Peçanha. Segundo Anita Leocádia Prestes (1990, p. 62), esta campanha explicitou "a gravidade dos conflitos que abalaram a classe dominante durante o último decênio da República Velha", contribuindo para "criar o clima que levaria ao surgimento dos levantes tenentistas e, finalmente, à vitoria do movimento de 1930".

Nesse ambiente, qualquer crítica a assuntos relativos à saúde pública e à pessoa de Chagas era uma forma de atingir um presidente que governou o país a maior parte do tempo sob estado de sítio.

Assim como o discurso do baiano Afrânio Peixoto, na Academia de Medicina, desatou a torrente que levaria para o limbo, por alguns anos, o reconhecimento da doença de Chagas, o discurso de outro baiano, o ministro da Agricultura, Miguel Calmon, detonou o fogo cerrado contra o prestígio da instituição que Chagas dirigia. A afirmação feita na Escola de Minas de Ouro Preto, em junho de 1925, de que o Instituto Oswaldo Cruz vivia "das glórias de suas tradições" detonou "uma controvérsia que por vários meses agitou os meios jornalísticos e médicos". A censura reinante exacerbou os ânimos dos que queriam manifestar seu descontentamento com a situação política.

Chagas acabou se exonerando do DNSP em 1926, e a renúncia do próprio ministro Calmon foi pedida também. As antigas glórias do IOC catalisaram, assim, uma crise institucional que expôs o nível de tensão política em que se encontrava o país.

Propaganda de vacinas comercializadas pelo Instituto Biochimico de propriedade dos drs. Paulo Proença, Sérgio Azevedo e Arthur Neiva. As vacinas eram produzidas na seção de biologia, chefiada por Cardoso Fontes que, na mesma época, exercia a direção de Manguinhos. *Revista Clinica e Pharmaceutica*, nov-dez. de 1938.
Museu Nacional/Fundo Adolpho Lutz

As críticas feitas a Manguinhos por médicos, políticos e jornalistas, especialmente Maurício de Medeiros, amplificavam aquele diagnóstico de Neiva, e obrigaram Chagas a rever o funcionamento da instituição. Um dos aspectos mais notáveis de seu terceiro regulamento, instituído em 5 de novembro de 1926 (decreto nº 17.512), eram os novos poderes do diretor e as regras de caráter disciplinar. Verifica-se, por exemplo, a preocupação de estabelecer rigoroso controle sobre o horário de trabalho através do ponto e de penalidades para os faltosos. Os trabalhos científicos realizados no instituto só poderiam ser publicados nas suas *Memórias* e boletins, salvo casos especiais, que teriam de ser autorizados pelo diretor. Nesta hipótese, a publicação conteria, sempre, o subtítulo "Trabalho do Instituto Oswaldo Cruz". Outro artigo severo vetava aos técnicos "utilizar-se do nome e do prestígio dessa instituição para propaganda de caráter comercial e, especialmente, para o anúncio de tratamento e cura de quaisquer doenças."

A crise chegou a tal ponto que os cientistas tomaram atitude inédita para os padrões austeros que regiam o comportamento daquela comunidade: denunciar publicamente o descalabro do IOC ocasionado pela omissão das autoridades, em contundente documento publicado em 1925. Os salários ainda eram os que Oswaldo Cruz fixara em 1908.

> Ao estabelecer tão altos vencimentos para aquela época, em que um ministro do Supremo Tribunal vencia ordenado pouco maior, teve em mira o governo da República assegurar aos que se ocupavam de ciência uma remuneração vantajosa, para que pudessem dedicar toda a sua atividade às pesquisas. ... no momento atual não existe no instituto um só técnico que a ele dedique toda a sua atividade ... devido à absoluta insuficiência dos vencimentos, que não suportam cotejo com os de qualquer instituição análoga do Brasil e do estrangeiro.[51]

O documento denunciava a evasão de cientistas e a paralisação de diversas seções, devido à impossibilidade de substituir os aparelhos e materiais gastos, cujo custo se havia elevado "vinte e, para certos artigos, até cinqüenta vezes mais" por causa da guerra e da inflação. A biblioteca, a mais completa do continente, achava-se impedida de adquirir novos livros e assinar revistas.

> Antigamente grande número de alunos do curso de especialização permanecia anos às vezes trabalhando nos diversos laboratórios na expectativa de serem contratados para os cargos que fossem vagando. Há mais de seis anos, entretanto, que isso não mais se dá. A grande maioria dos alunos do instituto desde logo encontra colocações nas repartições sanitárias federais e estaduais, noutros laboratórios e institutos que menos esforços e competência exigem e que melhor retribuem os serviços que lhes são prestados. Um bom número também não renuncia às possibilidades de uma clínica rendosa.

Os cientistas do Instituto Oswaldo Cruz terminavam a carta aberta conclamando os homens públicos a tomarem medidas imediatas para salvaguardar aquele grande patrimônio da ciência, eximindo-se de qualquer responsabilidade "se, desatendidas essas ponderações, vier a desaparecer a grande obra de Oswaldo Cruz."

A Revolução de 1930 e o Instituto Oswaldo Cruz

De acordo com Salomon-Bayet (1986), a revolução pasteuriana exauriu-se na Primeira Guerra Mundial. Minimizou a devastação que as doenças infecciosas costumavam fazer em contextos bélicos, deixando os exércitos entregues ao morticínio das armas, mas foi desarmada pela pandemia de gripe, que ceifou pelos menos 21 milhões de vidas em 1918-19 (Crosby, 1989; Brito, 1997), pondo a nu a incapacidade dos bacteriologistas e médicos de lidarem com aquela espécie de inimigo ainda invisível a seus instrumentos óticos e recursos terapêuticos. No Brasil, a gripe explicitou a precariedade dos serviços sanitários e hospitalares, agravando a insatisfação contra as oligarquias, que tratavam com tanto descaso a saúde coletiva.

As insurreições tenentistas, os movimentos pela reforma de outras esferas da vida social, as cisões intra-oligárquicas desaguaram na Revolução de 1930, e na criação de um ministério que iria, finalmente, transfomar a saúde em objeto de políticas de alcance nacional, com a ajuda da Fundação

Rockefeller, poderoso enclave, com atribuições e prerrogativas que rivalizavam com as do próprio Estado.

A crescente radicalização dos movimentos políticos e ideológicos interferiria nas relações entre os cientistas de Manguinhos, e a instituição sofreria forte abalo com a supressão de sua autonomia administrativa e financeira no novo regime. A desestruturação iniciada nos anos 1920 refletiu-se na dificuldade de acompanhar o desenvolvimento de novas vertentes da medicina experimental, especialmente a virologia, alavanca de importantes inovações cognitivas e profiláticas aplicáveis à febre amarela e a outras doenças.

O regresso da febre amarela ao Rio de Janeiro, em 1928-29, foi encarado como um dos derradeiros sinais da incompetência das oligarquias para gerir os destinos da nação. No começo do século, Oswaldo Cruz contara com condições políticas e jurídicas favoráveis à implementação de uma campanha draconiana. Na epidemia de 1928-9, Clementino Fraga, diretor do Departamento Nacional de Saúde Pública, chegou a mobilizar dez mil homens, reativando parte daqueles dispositivos campanhistas de origem militar, mas sem dispor mais das condições que tinham favorecido seu uso. As notícias publicadas na imprensa mostram que, pela primeira vez, as grandes empresas, as associações de classe e outros componentes da sociedade civil colaboraram ativamente no esforço de mobilizar a população contra os alvos que a saúde pública desejava atingir.

Oswaldo Cruz combateu a febre amarela no Centro de uma cidade com cerca de oitocentos mil habitantes. Em 1928-29, o Rio de Janeiro possuía mais de um milhão e meio, grande parte dos quais nos subúrbios, o teatro dos principais entreveros com o *Aedes aegypti*. Entre as duas conjunturas, as relações entre urbano e rural, centro e periferia sofreram mudanças que afetavam toda a problemática da saúde pública no país. Outras mudanças de natureza técnica, científica e epidemiológica, que analisaremos no próximo capítulo, puseram a pique conceitos basilares que nortearam tanto as campanhas de Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro e em Belém, como as da Fundação Rockefeller no Nordeste brasileiro.

Principal líder do movimento que derrubou Washington Luís e pôs fim à Primeira República, Getúlio Vargas chegou ao poder no dia 3 de novembro de 1930. Foi chefe do governo provisório, presidente eleito pela Constituinte de 1934 e ditador no período do Estado Novo (1937-1945). Durante seu governo, o Brasil assistiu a profundas transformações em sua organização política, econômica e social. A estrutura descentralizada da República Velha foi substituída por forte presença do Estado, iniciando-se a modernização autoritária da economia e sociedade.

O novo governo foi oficialmente instalado por decreto em 11 de novembro de 1930, tendo por base a Lei de Organização do Governo Provisório que substituiu a Constituição de 1891. Três dias depois, foi criado o Ministério da Educação e Saúde Pública. Francisco Campos chefiou-o até 6 de dezembro de 1932. Seu sucessor, Washington Pires, permaneceu até julho de 1934, dando a vez a Gustavo Capanema, que só deixou o cargo com o fim do Estado Novo, em 1945.

Em 1º de dezembro de 1930, o Instituto Oswaldo Cruz passou para a jurisdição do novo ministério com o nome de Departamento de Medicina Experimental, ganhando novo regulamento em maio do ano seguinte. Uma das poucas mudanças foi a concessão aos pesquisadores com mais de dez anos de casa do título de professor, com as regalias a que tinham direito os dos institutos de ensino superior. Impacto maior teve o decreto nº 19.716, de 19 de fevereiro de 1931, que suprimiu a verba ‘material’ e reduziu em quase 25% as dotações orçamentárias do instituto.[52] Em relatório ao ministro Washinton Pires, no início de 1934, portanto às vésperas de sua morte, Chagas enfatizou as dificuldades que o instituto atravessava, agravadas pela recessão econômica e a diminuição dos recursos arrecadados com a venda de produtos biológicos. “É evidente que tão pesados encargos não podem ficar exclusivamente a cargo da renda própria do instituto, a não ser que se lhe proporcione um aumento considerável, por meio de uma expansão comercial fora das normas até agora adotadas, e impróprias a uma instituição oficial, que teria assim de entrar em concorrência com a indústria particular” (IOC, *Relatório de atividades 1933*, p.2).

A tônica dos relatórios de seu sucessor, Cardoso Fontes (1934-1941), continuaria a ser a crise financeira que feria fundo a carne da instituição, com todas as suas seqüelas: insatisfação dos funcionários, evasão de pesquisadores, deterioração das instalações físicas e equipamentos, queda de qualidade na produção científica (IOC, *Relatório de atividades 1934*). A filial de Belo Horizonte foi transferida para o governo de Minas Gerais, em 1936, sem nenhuma comunicação oficial. O golpe mais sério apanhou Cardoso Fontes completamente desprevenido: "Estavam escritas estas linhas" — lê-se no *Relatório de atividades 1936* — quando chegou ao conhecimento desta Diretoria, pela publicação no *Diário Oficial* de 13 de janeiro de 1937, a reforma do Ministério da Educação e Saúde Pública. Há nessa reforma dispositivos que favorecem o Instituto Oswaldo Cruz, concedendo-lhe recursos para o prosseguimento de sua remodelação e para a manutenção de seu pessoal contratado. Ao lado destes, há outros que alteram profundamente a vida da instituição, e de modo que, de momento, não se pode prever todos os seus efeitos."

Tais abalos foram produzidos por Gustavo Capanema, cuja gestão foi marcada por iniciativas importantes, como os estudos visando à criação da Universidade do Brasil e à construção da sede do ministério no Rio de Janeiro, um marco da arquitetura modernista brasileira. As campanhas sanitárias ganharam novo porte com a criação do Serviço Nacional de Febre Amarela, em 1937, e o de Malária do Nordeste, em 1939, ambos em convênio com a Fundação Rockefeller.

A reforma do ministério, em janeiro de 1937 (lei nº 378), acentuou o caráter centralizador e autoritário da gestão da saúde e educação. O Departamento Nacional de Saúde e Assistência Médica e Social, chefiado por Barros Barreto, assumiu o controle dos departamentos estaduais de saúde. O Instituto

Vista aérea do Castelo Mourisco, Quinino, Cavalariça e arredores. Rio de Janeiro, RJ, década de 1930.
Coc/Fiocruz

Oswaldo Cruz, que ainda estava subordinado ao ministro, foi rebaixado a uma das divisões do Departamento Nacional de Educação. A reforma determinou que os recursos do ministério fossem incorporadas ao orçamento da União,[53] e assim o instituto não pôde mais custear pessoal e material com a venda de produtos biológicos e serviços. "A autonomia financeira" — escreveu Capanema — "não impediu que o nível de eficiência do Instituto Oswaldo Cruz baixasse. ... não trará, portanto, vantagem. O instituto precisa ser remodelado. A parte material dessa remodelação já se iniciou: grandes obras estão sendo feitas. A parte relativa ao pessoal deve também ser feita, sendo medida imprescindível a instituição do tempo integral para os pesquisadores bons. De resto, o Instituto só deverá ter pesquisadores bons" (Fontes, s.d., pp. 5-6).

O parecer consta das diretrizes que Capanema elaborou e que Vargas sancionou em 13 de dezembro de 1937: o IOC foi transferido do Departamento Nacional de Educação para o de Saúde, foi proibido de ter filiais e de fabricar produtos veterinários.[54] Os detentores de patentes não puderam mais receber percentagens sobre a venda de produtos biológicos, e a parte industrial do instituto continuaria subordinada a seu diretor, mas separada das demais atividades, com administração e pessoal independentes.

A centralização administrativa e financeira foi reforçada pela criação do Departamento Administrativo do Serviço Público (DASP), em 1938, que ficou encarregado da elaboração do orçamento anual de todos os órgãos federais. Em 1941, foi extinta a tesouraria do instituto. Sua situação agravou-se com a adoção de medidas destinadas a moralizar a máquina do Estado, como a proibição da acumulação de cargos e a obrigatoriedade de concursos públicos. A primeira provocou a saída de vários cientistas, que optaram pela carreira universitária, mais atraente do ponto de vista econômico; a segunda dificultou o ingresso de novos profissionais, já que foi necessário aguardar vários anos até a abertura de vagas.

A guerra mundial trouxe dificuldades adicionais para o IOC, principalmente escassez e carestia de materiais e equipamentos, e dificuldade de recebê-los ou de fazer chegar seus produtos ao destino, devido a problemas na área de transportes. Os relatórios aludem à convocação de funcionários e pesquisadores, mencionando, especificamente, o dr. Adolfo da Rocha Furtado, que serviu como primeiro-tenente médico na Força Aérea Expedicionária na Itália. Contudo, nesse período, que coincide com os primeiros anos da administração de Henrique Aragão (1942 a 1949), abriu-se um interregno de prestígio e prosperidade para Manguinhos. O governo concedeu-lhe verbas para construir novos prédios e reequipar laboratórios. A criação da Divisão de Estudos de Endemias tornou público o Serviço de Grandes Endemias que, até a morte de Evandro Chagas em desastre de avião ocorrido em 1941, subsistiu à custa de doações do 'mecenas' Guilherme Guinle (Sanglard, 2001). Criaram-se postos para estudo da esquistossomose em Pernambuco, da doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, e da bouba no estado do Rio de Janeiro. Houve também um reforço das pesquisas voltadas para a utilização de substâncias naturais brasileiras na medicina e alimentação. O horto de plantas medicinais evoluiu para uma seção de estudo da vegetação. A estação de biologia marinha, projeto acalentado desde a época de Oswaldo Cruz, não durou muito (Aragão, 1986, p. 379).

O traço mais notável da conjuntura foi o grande aumento da produção de soros, vacinas e quimioterápicos para atender à demanda dos ministérios militares, às necessidades das populações civis e às requisições cada vez maiores do Departamento Nacional e dos Departamentos Estaduais de Saúde (IOC, *Relatório das atividades 1944*). Com a departamentalização do instituto, pesquisa e produção se separaram em certa medida: os laboratórios produtores continuaram dispersos pelo *campus*, adquirindo alguns feição manufatureira compatível com a produção em escala — os laboratórios das vacinas antivariólica, antiamarílica e antigripal, principalmente — ao passo que outros mantiveram a característica de pequenos feudos de determinados pesquisadores, com produção em escala reduzida.

Em 1942, o Instituto começou a produzir soro antigangrenoso, vitamina A concentrada e plasma seco (IOC,

Henrique de Beaurepaire Rohan Aragão, diretor do Instituto Oswaldo Cruz de 18 de fevereiro de 1942 a 10 de fevereiro de 1949.
Coc/Fiocruz

Emmanuel Dias e Evandro Chagas. Década de 1930.
Coc/Fiocruz

Herman Lent e Lauro Travassos em Manguinhos. Década de 1940.
Coc/Fiocruz

Visita do ministro da Educação e Saúde Gustavo Capanema ao Hospital Oswaldo Cruz, atual Evandro Chagas, no campus de Manguinhos, na década de 1940. Presentes: 1- Amadeu Cury; 2- Lauro Travassos; 3- Herman Lent; 4- Julio Muniz; 5- Gustavo Capanema; 6- Alcides Godoy; 7- Cassio Miranda; 8- Fernando Ubatuba; 9- Miguel Osório de Almeida; 10- Fábio Leone Werneck; 11- Henrique Aragão; 12- Murilo Cardoso Fontes; 13- José Gomes de Faria; 14- Emmanuel Dias; 15- Heráclides Cézar de Souza Araújo; 16- Antônio Augusto Xavier; 17- Antônio Eugênio de Arêa Leão; 18- Carlos Chagas Filho.
Coc/Fiocruz

Relatório de atividades 1942, p. 9). Um produto que teve muita repercussão na imprensa foi a vacina contra a gripe, desenvolvida em cooperação com a Fundação Rockefeller, no mesmo pavilhão em que era fabricada a antiamarílica. Em 1944, foram preparadas as primeiras sessenta mil doses,[55] testadas, em seguida, em escolas, asilos e batalhões do Rio de Janeiro. A Divisão de Vírus, que se voltou quase integralmente para esta vacina, iniciou em 1944 a produção da anticolérica, também, realizando pesquisas e diagnósticos em hospitais para acompanhar a evolução da doença. A produção da antivariólica foi superior a três milhões de doses, o que representou aumento de cerca de setecentas mil doses em relação a 1943 (IOC, *Relatório das atividades 1944*).

Já em 1942, Henrique Aragão assinalava que o Instituto Oswaldo Cruz produzira em vacinas e soros o equivalente a mais da metade do que o governo lhe concedia para custeio de todos os serviços.

A inovação mais importante do período foi a fabricação da penicilina, que teve imediatamente grande impacto não

apenas entre as tropas enviadas à Europa como entre médicos e sanitaristas atuantes no Brasil (ver, por exemplo, *Diário Carioca*, 07.07.1944).

As bases da moderna farmacologia foram assentadas por Paul Ehrlich, que ganhou o prêmio Nobel em 1908 por haver desenvolvido o primeiro tratamento quimioterápico eficaz contra a sífilis, utilizando arsenobenzóis. Suas "balas mágicas" baseavam-se no uso de uma substância química definida que, ao ser introduzida no organismo, agia de maneira seletiva sobre o agente causador da doença infecciosa, e de maneira o mais possível inócua para o indivíduo doente. À exceção dos quimioterápicos usados contra a disenteria amebiana, malária e leishmaniose, as sínteses químicas tiveram pouco a oferecer para o combate às doenças de origem bacteriana até os anos 1930. Os recursos terapêuticos mais eficientes eram os soros e mesmo as vacinas usadas com fins curativos pela clínica privada e a medicina hospitalar. Começaram, então, a surgir várias substâncias com forte ação antibacteriana: a sulfanilamida e seus derivados; os antibacterianos sintéticos não sulfanídicos (ex: nitrofuranos); e os antibióticos obtidos por fermentação (microrganismos) ou por síntese química (Frenkel, 1978, pp. 46-7).

O primeiro antibiótico — a penicilina — foi descoberto por *Sir* Alexander Flemming, em 1928. Ao estudar variedades de estafilococos no laboratório do St. Mary's Hospital, em Londres, observou que um cogumelo que contaminara suas culturas (*Penicilium notatum*) causava a lise das bactérias circundantes. A penicilina foi aperfeiçoada em 1939 por um grupo de pesquisadores da Universidade de Oxford, chefiados por Howard W. Florey e financiados pela Fundação Rockfeller, obtendo-se então as primeiras curas em seres humanos, consideradas milagrosas. Em 1943, já era produzida em larga escala, em cooperação entre o governo dos Estados Unidos e a indústria privada, para atender às necessidades militares. As patentes de processos de fabricação eram propriedade do governo norte-americano, que concedia licenças de fabricação aos produtores interessados. A exportação do antibiótico era proibida, e seu mercado tornou-se, assim, altamente competitivo. O preço só caiu a partir de 1945, quando o War Production Board liberou a venda da penicilina através dos canais regulares (ibidem, p. 54).

Henrique Aragão resolveu montar uma fábrica piloto em Manguinhos, aproveitando o fato de que "dispunha de uma poderosa divisão de química, criada na administração Carlos Chagas, e de diversos micologistas" (Aragão, 1986, p. 379). A cultura da penicilina e sua extração química ficaram a cargo dos drs. Antônio Eugênio de Arêa Leão e Humberto Cardoso. Verbas do governo (Cr$ 350.000,00) e uma doação do Banco do Brasil (Cr$ 50.000,00) possibilitaram a instalação de uma usina completa, ainda que pequena, com filtros, bombas de sucção, duas câmaras refrigeradas de cultura e outras aparelhagens necessárias ao tratamento químico, à purificação e secagem do produto. Segundo o relatório de 1942 (p. 10), a usina "tem agradado muito aos técnicos americanos em penicilina, e já está servindo de modelo a outras que estão sendo planejadas no Brasil e na Argentina. Graças ... aos aperfeiçoamentos introduzidos nas técnicas de cultura do *Penicilium notatum* esperamos que nossa produção no próximo ano seja dez a vinte vezes maior".

Em 1942, o instituto forneceu cerca de 2.500 ampolas, semanalmente, com o antibiótico ainda em estado bruto, não concentrado nem liofilizado, contendo cerca de dez unidades por mililitro, ou 300 unidades por ampola. Em 1944, a produção atingia, aproximadamente, 70 mil ampolas de penicilina purificada injetável (14 milhões de unidades), e 21 mil ampolas do produto bruto, para aplicação local. A produção de penicilina injetável dobrou em 1945 e 1946, último ano para o qual temos dados. Era distribuída gratuitamente a hospitais civis e militares, a clínicas no Rio de Janeiro, e exportada para diversos países sul-americanos e para Portugal e Espanha.

Estudos feitos no instituto mostraram que agia em doses menores do que as preconizadas pelos autores estrangeiros: "ficou demonstrado que injeções de duzentas unidades de quatro em quatro, ou de seis em seis horas, seguidamente por alguns dias, produz curas surpreendentes na grande maioria dos casos, trazendo ... notável economia no uso do medicamento

Revista O Cruzeiro, 26/05/45, p. 31 e 06/09/47, p. 85.

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
DEPARTAMENTO NACIONAL DE SAÚDE
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

1345

CONTRÔLE DA DISTRIBUIÇÃO DA PENICILINA

Pedido n.º: 03403 Feito por:

Data 11 / 10 / 1944.

Ref. n.º

de ___ / ___ / 1944.

AUTORIZAÇÃO:

Diretor.

Nome do doente: Luiz Carlos

Residência:

Estado: Município:

Médico assistente: Dr. Alberto Legey

Dados sôbre o doente:

Diagnóstico	Ex. laboratório	Est. atual	Med. anterior
Pneumonia			

Dose concedida: 6 inj ampolas de ml.

Observação clínica:

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
DEPARTAMENTO NACIONAL DE SAÚDE
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

1344

Emprêgo da penicilina:

Boletim clínico parcial

Doente: Lidio Miranda

Depois de haver tentado os meios terapêuticos ordinários para debelar uma vesiculite gonocócica do paciente acima, sem obter resultados concretos, decidi apelar em última instância para o emprego da Penicilina. Foram usadas 6 amp. por via intramuscular, num total de 150.000 U. Os resultados que obtive de início, foram os mais promissores, tendo desaparecido a secreção uretral e melhorado de muito a [illegible] vesical. Alguns dias depois, houve uma ligeira [illegible], para pior, dos sintomas, e nesta fase nos encontramos. Acreditamos que, dado o caráter de cronicidade da doença, o emprego de mais 6 amp. num total de 150.000 U. muito virão beneficiar o paciente, senão mesmo, pô-lo em definitivo curado.

Em 13 / 11 / 44

Médico(s) Assistente(s)

Nota importante: Sem apresentação desta observação não será fornecido nova dose de penicilina.

Coc/Fiocruz

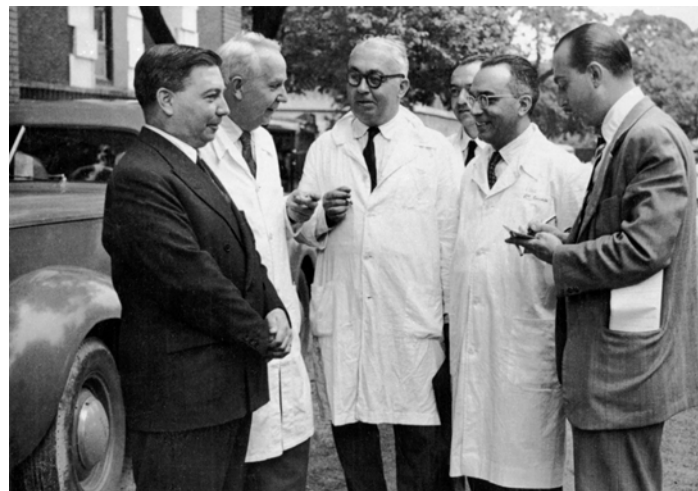
Anúncios publicitários sobre penicilina publicados por representantes de laboratórios farmacêuticos internacionais na revista *O Cruzeiro* em 1945 e 1947 e imagem de uma planta industrial dos anos 1950 em São Paulo. Infelizmente não se tem imagens daquela que funcionou no Instituto Oswaldo Cruz de 1942 a 1949. Restam apenas prontuários de doentes que vinham se tratar de diversas infecções no Hospital Evandro Chagas.

Arquivo Nacional/Correio da Manhã

de produção custosa e muito escassa, no momento." O antibiótico dera resultados muito favoráveis no tratamento de pneumonias, otites, erisipelas, antrazes, furunculoses, flemões, empiemas, dermatites e, especialmente, na cura dos cancros sifilíticos e da bouba, doença causada por microrganismo semelhante ao da sífilis (*Treponema pertenue*).[56]

Em outros países, intensificava-se o esforço de pesquisa de novos antibióticos, que iam revolucionar a terapêutica de quase todas as doenças infecciosas. A tirotricina, isolada em 1939, por René Julius Dubos, no instituto de pesquisas da Rockefeller, em Nova York, abriu caminho para o desenvolvimento de antibióticos polipeptídicos, contra germes gram-positivos e cocos anaeróbicos. Após a penicilina, foi lançada a estreptomicina, isolada por Sachs, Bugiee e Wacksman, em 1944, na Universidade de Rutgers, e produzida comercialmente pela Merck. Esta empresa desenvolveu depois a diidro-estreptomicina, eficaz contra a tuberculose. Por sua atividade contra as bactérias gram-negativas e as micobactérias, a estreptomicina se tornou um dos antibióticos produzidos em maior quantidade pela indústria. Wacksman obteve o prêmio Nobel em 1952 por esta descoberta. Outras substâncias isoladas por ele e seus colaboradores valorizaram o solo como fonte de antibióticos, estimulando pesquisas nessa área, no mundo inteiro.

Um dos principais objetivos perseguidos então eram as substâncias de amplo espectro de ação. A primeira, o cloranfenicol, isolada por Bartz em 1947, foi sintetizada no laboratório da Parke and Davis em 1949. Vieram depois as tetraciclinas. A primeira a ser utilizada na clínica, a clortetraciclina, foi descoberta nos laboratórios Lederle, por B. Duggar. Finley e colaboradores isolaram em 1950, nos laboratórios Pfizer, a oxitetraciclina (terramicina). Em 1954, a E. Lilly comercializou, pela primeira vez, a penicilina por via oral. Sheeham e Henery obtiveram a primeira penicilina sintética três anos depois e, em 1958, químicos do MIT sintetizaram seu núcleo básico, permitindo o lançamento de diversas penicilinas semi-sintéticas pelos laboratórios privados (ibidem, pp. 48-52).

No relatório de 1944, Aragão reconhecia que era "dispendiosa e complicada" a produção da penicilina, mas a eficiência terapêutica do produto justificava os árduos esforços feitos pelo Instituto Oswaldo Cruz para cumprir uma missão que considerava humanitária, já que atendia a grande número de casos, gratuitamente, conforme sua capacidade de produção. Não teve, porém, condições de acompanhar a revolução terapêutica decorrente da aliança entre pesquisa biomédica e indústria farmacêutica, sobretudo na Inglaterra e Estados Unidos. Os grandes laboratórios internacionais, que se constituíram nesse período, rapidamente tomaram conta do mercado nacional, ainda dominado por pequenos laboratórios de manipulação artesanal de medicamentos. A chegada dos antibióticos às farmácias, consultórios e hospitais acarretou a súbita extinção de grande número de produtos biológicos fabricados por Manguinhos e outras instituições públicas de matriz pasteuriana, como se pode observar nos quadros referentes aos anos 1940 e 1960.

Olympio da Fonseca Filho, Cassio Miranda, Julio Muniz, José Guilherme Lacorte com periodista de *O Jornal* por ocasião da visita do presidente Gaspar Dutra ao Instituto Oswaldo Cruz em novembro de 1947.
Coc/Fiocruz

Produtos Biológicos, quantidade produzida no Instituto Oswaldo Cruz - 1930, 1932, 1935 e 1936

Produtos biológicos		Período 1930	1932	1935	1936
Soro antiaglutinante	tubos	434	176 v	90	273
Soro antidiftérico	tubos	3 089	4 207 v	1 104	1 892
Soro antidisentérico	tubos	1 050	1 645 v	1 050	1 352
Soro antiestreptocóccico	tubos	38	1 188 v	206	211
Soro antihemolítico	tubos	290	215 v	785	1 330
Soro normal de cavalo	tubos	3 269	3 058 v	2 044	0
Soro antipestoso	tubos	0	10 v	700	1 950
Soro antitetânico	tubos	2 561	15 160 v	1 853	*5 411
Soro antimeningocóccico	tubos	454	671 v	250	300
Anatoxina diftérica	doses	0	502 c	1 679	1 298
Antígeno	tubos	241	160 v	917	251
Bacteriofagina disentérica	caixas	12 733	18 757	18 251	22 782
Caldo simples	tubos	0	3	0	0
Cultura	tubos	0	37	0	0
Ésteres de óleo chaulmoogra	litros	367 c	4 936	0	0
Ésteres chaulmoogra distribuído em ampollas de 5 cc.	cc.	1 000	0	0	0
Exames de produtos		0	90	0	0
Gelose	tubos	0	3	0	0
Gynhormon	caixas	6 502	4 016	3 826	3 208
Gynhormon comprimidos	tubos	1 527	5 880 c	2 315	1 757
Maleína bruta	tubos	0	79	122	0
Maleína diluída	doses	1 610	0	81 t	24
Óleo de chaulmoogra	caixas	0	0	2 478	1 553
Óleo chaulmoogra mentodeado	gramas	0	0	10 600	0
Sais sódicos chaulmoogra	tubos	530 v	2 370 l	1 733	1 889
Soluto de tártaro emético	tubos	101	188 v	0	225
Tártaro emético	tubos	0	0	89	0
Tuberculina bruta	tubos	141 cc	342	526	50
Tuberculina diluída	tubos	0	0	106	0
Tuberculina cutireação	tubos	1147 d	975	1 242	302
Tuberculina T.O.A.	doses	82	55 t	152	70
Vacina anticarbunculosa Manguinhos	doses	1 808 650	976 950	605 010	1 578 900
Vacina antiestafilocócica	caixas	282 d	542	272 d	350
Vacina antigonocócica	caixas	0	363	262 d	369

Produtos biológicos		Período 1930	1932	1935	1936
Vacina antipestosa	doses	0	0	9 303	7 802
Vacina antipiognica	caixas	0	1 798	1 061 d	1 291
Vacina antiestreptcócica	caixas	0	127	258 d	311
Vacina antitífica	doses	5 105	4 262 c	19 695	9 467
Vacina contra a peste da manqueira	doses	3 026 180	2 265 720	3 624 730	3 471 310
Vacina contra espirilose das galinhas	doses	2 640	1 395	45	0
Vacina contra a espiroquetoze das galinhas	doses	0	0	0	135
Vacina antivariolica	doses	0	1 498 610	0	1 603 570

* 1932 Soro tetânico c/ 22.740.000 unidades

Produtos biológicos, quantidades produzidas no Instituto Oswaldo Cruz - 1941 a 1946

Produtos biológicos/ quantidades produzidas	Período					
	1941	1942	1943	1944	1945	1946
Soros						
Aglutinantes, amp. de 1 cc (dose)	379	8614	11834	21874	25133	19745
Antidiftérico de 1500 unid. (tubo)	426	2119	5047	4873	7021	10257
Antidiftérico de 3000 unid. (tubo)	800	2542	2591	2835	5154	2641
Antidiftérico de 5000 unid. (tubo)	0	0	0	345	744	707
Antidiftérico de 10000 unid. (tubo)	0	0	0	300	295	295
Antidiftérico para dosar 13 pissetes cc	0	20600	35000	27300	35300	29600
Antitetânico de 1500 unidades (tubo)	664	8233	10031	9706	8446	3550
Antitetânico de 3000 unidades (tubo)	190	5430	5400	5225	4349	1669
Antitetânico para dosar 33 pissetes cc	0	52000	50000	91900	57000	37500
Antipestoso, amp la de 20 cc	1104	4637	5047	11266	7590	4938
Antipestoso, em verificação de 20 cc	0	0	0	0	0	700
Antidisentérico em verificação de 20 cc	301	1927	2593	4911	4367	4406
Antidisentérico para dosar 1 pissete cc	0	1600	58000	0	0	24000
Antimeningocócico , ampolas de 20 cc	21	160	593	843	461	1119
Antiestreptocócico, ampola de 20 cc	0	135	948	127	27	17
Normal de cavalo, ampola de 10 cc	896	859	1270	1282	905	1247
Normal de cavalo, ampola de 20 cc	0	120	476	766	554	529
Hemolítico, ampola de 1 cc (dose)	1124	239136	387894	227954	230264	212000
Hemolítico, para dosar 2 pissetes cc	0	3400	2800	3700	0	0

Produtos biológicos/ quantidades produzidas	Período					
	1941	1942	1943	1944	1945	1946
Soros						
Hemolítico, para dosar 2 pissetes cc	0	3400	2800	3700	0	0
Antipneumocócico, ampola de 20 cc	0	777	968	1548	560	560
Antigangrenoso para dosar	0	0	25000	43800	81800	62300
Antigangrenoso osdematiens, ampola de 10 cc	0	0	0	0	0	1810
Antigangrenoso perfringens, ampola de 10 cc	0	0	0	0	0	805
Vacinas						
Anticolérica (dose)	0	0	0	12000	11400	11188
Antivariólica (dose)	1624580	2429170	2456000	3146722	3167876	3255450
Antipestosa, ampola de 2 cc (dose)	1526	31129	30474	56350	42195	5020
Antipestosa, ampola de 2 cc (em verifica o)	0	6661	0	0	0	0
Antipestosa, ampola de 10 cc	0	0	0	0	0	11270
Antiestreptocócica (s rie de 5 amp las)	228	32	948	863	634	627
Antiestafilocócica (s rie de 10 amp.)	254	967	874	734	525	517
Antipiogena (série de 5 amp.)	469	2163	11369	10648	9655	8983
Antigonocócica (série de 5 amp.)	97	3	3	0	2630	2628
Antitífica (ampola de 2 cc) s rie 3 e 2 doses	23356	172694	59530	27083	6512	20070
Antitífica (ampola de 10 cc) s rie 2 doses	0	91625	516470	519150	649000	945651
Antitífica (ampola de 10 cc) em verifica o	0	11720	15000	0	0	54000
Antitífica por distribuir	0	11200	0	0	23000	0
Toxóide alumen diftérico em 1/2 cc (amp.)	0	0	0	21610	38827	26564
Toxóide alumen diftérico em 5 cc (amp.)	0	0	0	500	3500	97350
Toxóide alumen diftérico em 10 cc (amp.)	0	0	0	500	500	0
Contra a gripe	0	0	0	0	110000	85000
Diversos						
Anatoxina diftérica (série de 3 amp.)	624	5894	17870	15141	8400	1820
Anatoxina diftérica por distribuição	0	1500	50000	0	0	0
Anatoxina diftérica para reação de Schiek	0	0	0	6400	1000	10200
Anatoxina tetânica	0	0	12694	31297	23500	13823
Anatoxina tetânica para distribuir	0	0	82000	0	0	0
Antígeno para reação de Wasserman, amp. 1 cc (dose)	533	149010	363000	272520	276495	208000
Leprolina	0	0	0	0	25000	10200
Maleína cc	12	16	300	215	180	125
Penicilina injetável (amp)	0	0	0	67677	150000	140000
Penicilina bruta (amp.)	0	0	0	20572	20000	19000
Culturas diversas	15	0	0	0	0	0

Produtos biológicos/ quantidades produzidas	Período					
	1941	1942	1943	1944	1945	1946
Soros						
Tuberculina bruta - amp. de 1 cm3	0	0	0	0	0	67
Tuberculina bruta (dose) em amp 10 cc	45	94	150	391	437	670
Tuberculina para cutirreação, 1 cc (dose)	51	570	88770	78200	1228	3333
Tuberculina T.O.A pura (dose)	32	0	0	0	0	0
Tuberculina T.O.A para tratamento (dose)	3	0	0	0	0	0
Tártaro emético - 5 cm3	0	0	2559	8740	13187	10730
Tártaro emético - 10 cm3	0	0	2752	10463	11870	2920

Fonte: Fundo IOC/Coc/Fiocruz

Produtos biológicos/ quantidades produzidas	Período					
	1941	1942	1943	1944	1945	1946
Chaulmoogra						
Simples em amp. de 5 cc (amp.)	220	0	0	0	0	0
Simples em amp. de 10 cc (amp.)	4000	0	0	0	0	0
Iodado em ampola de 5 cc	152	5000	474	0	0	0
Iodado em ampola de 10 cc	10000	0	138	0	0	0
Creosotado em ampola de 5 cc	300	500	0	0	0	0
Creosotado em ampola de 10 cc	4000	0	360	731	540	0
Sais Sódicos (50 comp. De 0,50 gr.) vidro	395	31	22	22	0	0
Esteres Simples (caixa)	8	0	0	0	0	0
Esteres Iodado (caixa)	35	0	0	0	0	0
Esteres Creosotado (caixa)	3	0	0	0	0	0
Sapucainha						
Esteres iodado ampola de 5 cc	0	1000	6080	524	5278	7219
Esteres iodado ampola de 10 cc	0	3000	2268	138	138	0
Óleo bruto, 45 litros aprox., ampola de 5 cc	0	8000	0	0	700	0
Plasma						
Seco tipo hospitalar (estojo)	0	0	0	0	61	77
Seco tipo formação sanitária (estojo)	0	0	0	0	33	84
Seco suplementar (estojo)	0	0	0	0	48	24

Fonte: Fundo IOC/Coc/Fiocruz

O surto industrial em Manguinhos, durante a guerra, agravou a carência de espaços, alojando-se as equipes de pesquisa e produção em condições anti-higiênicas e inadequadas à aparelhagem em uso. Aragão reivindicava a contratação de mais pesquisadores, já que "muitas seções, senão todas, ainda não dispõem de pessoal suficiente para a sua perfeita eficiência" (IOC, *Relatório de atividades 1944*). A redemocratização, no pós-guerra, trouxe uma surpresa — a anexação do Instituto à Universidade do Brasil, em 1946, medida que requereu toda a sua habilidade para que fosse desfeita, logo em seguida [57].

Henrique Aragão pôs fim à tradição das direções vitalícias no IOC ao demitir-se, em 1949, por não concordar com a transferência para o Serviço Nacional de Febre Amarela, revogada em seguida, também, do laboratório criado pela Fundação Rockefeller para fabricar a vacina antiamarílica, o imunobiológico mais importante de Manguinhos, junto com a antivariólica.

Olympio da Fonseca e a crise de Manguinhos

De fevereiro de 1949 a julho de 1953, na gestão de Olympio da Fonseca Filho, o Instituto Oswaldo Cruz mergulhou na crise mais grave de sua história, eclodindo uma luta fratricida que deixaria marcas duradouras na instituição. O episódio que expôs suas entranhas ao país teve início em outubro de 1951, quando Fonseca Filho anunciou o esgotamento do estoque de vacinas antigripais, alegando que Manguinhos não recebera a verba suplementar prometida pelo governo (*O Globo*, 29.10.1951, p.11). A procura pelo imunizante era bastante elevada, e o problema repercutiu nos órgãos da imprensa. Em 9 de novembro, *A Notícia* (pp. 11 e 12), jornal dirigido por Chagas Freitas, atribuiu a falta da vacina à má gestão de Olympio da Fonseca, que estaria desviando criminosamente verbas destinadas à pesquisa. O jornal acusou-o de desmantelar laboratórios, reduzir as criações de camundongos e dever mais de cem mil cruzeiros ao fornecedor de ovos usados na produção das vacinas antigripal e antiamarílica. O laboratório de fabricação da penicilina tinha sido fechado em 1949, mas o instituto continuava a consumir a verba destinada a ele (p.12).

Em maio de 1952, a imprensa veiculou novas críticas a Fonseca Filho, desta vez por causa da falta de vacinas para o combate à febre amarela silvestre nos estados de Goiás, Mato Grosso, Minas Gerais, São Paulo e Paraná. Esse era um problema mais sério, porque a cessão a Manguinhos do labo-

Olympio Oliveira Ribeiro da Fonseca Filho, diretor do Instituto Oswaldo Cruz de 10 de fevereiro de 1949 a 14 de julho de 1953.
Coc/Fiocruz

ratório produtor daquela vacina, em 1º de janeiro de 1950, custara a cabeça de um diretor de muito prestígio, e tanto a Fundação Rockefeller como o Serviço Nacional de Febre Amarela estavam atentos à sua capacidade de preservar a excelência do laboratório, que era o maior produtor mundial da antiamarílica. Olympio da Fonseca atribuiu a falta da vacina à falta de verbas, mas um jornal reduziu o argumento a pó: "se consultarmos o orçamento geral da União... veremos uma dotação de três milhões de cruzeiros para atender às despesas com o preparo de vacina antiamarílica. Entretanto, findo o 1º trimestre do corrente ano, essa verba já foi totalmente empenhada..., destinou-se a atender ao pagamento de salários de nada menos de 140 pessoas, as quais foram admitidas (a título precário) para exercer função no laboratório de preparo da vacina antiamarílica, quando é sabido que esse mesmo laboratório funciona com apenas 12 auxiliares" (*O Radical*, 29.05.1952, pp. 12-3).

A crise chegou ao ponto de fervura quando 43 cientistas do IOC, inclusive vários chefes de divisão e seção que se

MANGUINHOS PRONTO PARA A REVOLUÇÃO DA PESQUISA

DEBRUÇADO SÔBRE AS RETORTAS

Êste jovem cientista pesquisa, dia após dia, o conhecimento cada vez melhor da natureza numa busca incessante do êxito contra a morte e a enfermidade.

CIENTISTAS "BARNABÉS"

MANGUINHOS

NO QUADRO TRADICIONAL do velho Instituto, um pesquisador anônimo levanta barreiras contra a peste. O Instituto Osvaldo Cruz é nossa vanguarda científica.

História empolgante de homens e mulheres que construiram um universo à parte, onde passa o meridiano da Vida — Um gênio criou, uma equipe imbuiu-se da sua mística — O "front" do câncer e da paralisia, desafios que o século enfrenta — Mesmo para piolhos, carrapatos, ratinhos e saúvas a seriedade é característica.

Texto de NEIVA MOREIRA — Fotos de JOÃO MARTINS

O GÊNIO DE OSVALDO CRUZ com seu idealismo impulsionou, meio século, o progresso científico do Brasil.

NA hora do almôço, o amplo restaurante de Manguinhos é um centro de grande movimentação. Cêrca de setecentos funcionários do Instituto, das diversas categorias, fazem as suas refeições e no refeitório onde se reúnem diretores, médicos e técnicos especializados, sente-se a presença de um grande quadro que se emprega no trabalho diuturno daquela casa da ciência. Mas quando o almôço termina, até parece que um fenômeno sobrenatural ocorre naquele ambiente: somem as personagens. Não há movimento nos corredores, os pátios ficam despovoados, um silêncio impenetrável domina tudo. "Mas, onde estariam êles?", perguntou-nos, inquieto o nosso companheiro João Martins, vendo escapar, num passe de mágica, o precioso "material" que se oferecera à reportagem fotográfica. Na verdade, era de impressionar, tal a rapidez da dispersão.

Quando passamos ali, pela Avenida Brasil e vemos aquêle edifício imponente, de linhas mouriscas, dominando a paisagem, nunca se pode imaginar que não encontramos em Manguinhos um estabelecimento, uma entidade administrativa, um centro de pesquisa, mas um mundo diferente e característico, um universo à parte, onde nem nós, nem os ratinhos, nem as plantas, nem coisa alguma escapa à classificação científica, à perquirição, ao tratamento específico, na busca incessante e apaixonada de tudo o que possa conduzir ao êxito da luta contra a doença e a morte. Se houver, no Brasil, alguma coisa a que se possa atribuir um espírito de equipe, êste é Manguinhos. Os grupos de trabalho se integram, de tal modo, na sua tarefa, com tamanha impessoalidade, à pesquisa, que até parece que, nos visores dos microscópios ou

O PROF. LACORTE examina um cérebro humano. Manguinhos trabalha contra a paralisia infantil.

E FAZ TESTES que ajudam no aperfeiçoamento da vacina contra a gripe, de efeitos extraordinários.

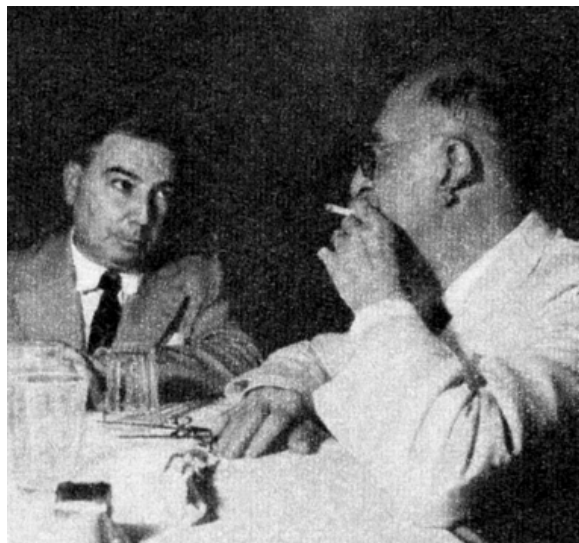
Reportagem sobre o Instituto Oswaldo Cruz na década de 1950, combinando título mordaz com narrativa romântica e idealizada do trabalho científico. Baseando-se principalmente em imagens, linha editorial pela qual se notabilizou *O Cruzeiro*, a reportagem apresenta aspectos variados das atividades em desenvolvimento.
"Cientistas barnabés", O Cruzeiro, 05.04.52, pp. 36-41.

declaravam demissionários, decidiram pedir a Vargas e ao ministro da Educação e Saúde providências contra os desmandos do diretor.[58] Em maio e junho de 1952, entregaram ao presidente da República dois memoriais relatando as irregularidades cometidas. Uma das principais acusações era a contratação de 231 funcionários, sem seleção, com salários superiores aos dos pesquisadores e técnicos antigos lotados nas mesmas funções. Dotações orçamentárias que deveriam ter sido usadas em programas de pesquisa estavam custeando o pagamento daquele mundo de gente. O colapso das seções de desenho e fotografia e da biblioteca, a falta de vacinas contra a febre amarela[59] e o cancelamento da produção de penicilina eram algumas das conseqüências das desastrosas decisões de Olympio da Fonseca.

Em 20 de junho de 1952, ele respondeu às acusações em entrevista ao jornal *O Globo*. Alegou que há muito tempo era insuficiente o quadro de pessoal, e que a situação vinha sendo corrigida desde a administração de Henrique Aragão por meio da chamada 'verba 3', que era destinada a Serviços e Encargos. "Se as remunerações a que fazem menção as portarias baixadas pela diretoria do Instituto parecem, em alguns casos, elevadas, é que não se trata simplesmente de salários, mas da retribuição nos nove meses do ano em que a legislação atual permite o pagamento ... de serviços prestados durante doze meses do ano". Segundo Fonseca Filho, o aumento do pessoal redundara em "enorme desenvolvimento" do IOC, atestado pela inauguração de vários laboratórios e serviços e pela criação de dezenas de cursos regulares.[60]

"É evidente que esse programa de intensificação das atividades do Instituto não agrada a todos os seus servidores que por ele são obrigados a um maior esforço para renovação de suas técnicas e de seus conhecimentos, e a uma sobrecarga de trabalho ... . Mas não é vivendo preocupado com a preparação de remédios secretos, realizando rotineiramente por falta de base pesquisas sempre fracassadas, apegando-se a métodos e técnicas de trinta anos atrás que se poderá fazer progredir o Instituto ou, simplesmente, mantê-lo à altura de suas honrosas tradições" (O Globo, 20.06.1952).

Olympio da Fonseca admitiu o desvio de verbas do laboratório da vacina antiamarílica, alegando que "sobre o novo serviço transferido para o Instituto .... tiveram de recair alguns ônus decorrentes de sua integração ... [n]uma organização global, não formada de departamentos estanques." Assegurava no entanto que entre 1950 e 1952, aquele laboratório produzira 17.648.190 doses, quantidade de vacina equivalente à produção total de treze anos (1937 a 1949), que tinha sido de 14.726.150 doses (*Correio da Manhã*, 15.01.1953).

Em carta veiculada pelo jornal *O Globo,* em 24 de junho de 1952, os cientistas dissidentes refutaram quase todos os argumentos de Olympio Fonseca. Apontaram a edição do *Diário Oficial* em que saíra publicada a contratação dos 231 novos funcionários, mostrando que admitira "20 pesquisadores com salários entre CR$ 5.000,00 e CR$ 6.880,00, quando muitos técnicos do Instituto com 8, 10 e 15 anos de serviço percebem

Olympio da Fonseca Filho e Henrique Aragão, respectivamente diretor e ex-diretor do Instituto Oswaldo Cruz, em 1952.
Revista O Cruzeiro, 05.04.52, pp. 36-41

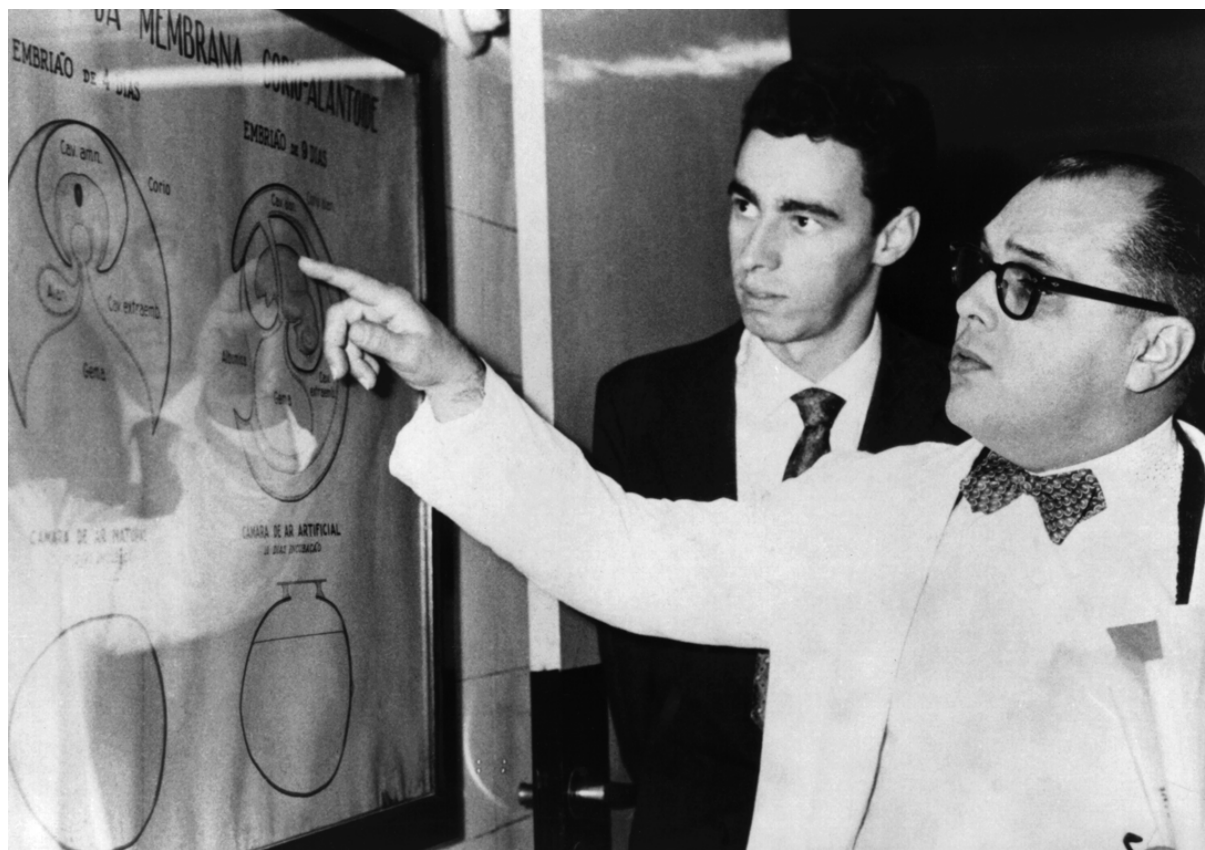
de CR$ 2.990,00 a CR$ 4.310,00". Auxiliares de laboratório, motoristas e serventes também tinham sido admitidos com salários mais elevados do que antigos servidores, "o que prova que o Sr. diretor foi injusto com os técnicos e com os auxiliares de todas as categorias". Além de reiterarem a acusação de desvio de verbas, questionaram a relevância dos novos cursos e laboratórios, "dos quais seguramente alguns são secretos, como o de Microquímica, pois ninguém conhece sua existência". Nem mesmo a aquisição de um microscópio eletrônico francês para o Laboratório de Eletrônica e Eletromicroscopia, tido por Fonseca como uma de suas principais realizações, escapou à crítica: "Não tem o instituto, nas suas atuais linhas de pesquisa, problemas em que esse instrumento se torne indispensável... Um instrumento caro, desnecessário no momento, mesmo porque há outros nesta capital, em pleno funcionamento, enquanto os laboratórios do instituto que estão verdadeiramente trabalhando lutam com grande dificuldade para a obtenção de material indispensável à continuação dos trabalhos de pesquisa e mesmo de rotina".

Uma delegação de cientistas chegou a ser recebida em 1952 por Getúlio Vargas, que teria confidenciado, em seguida, com o ministro da Educação e Saúde, Antônio Balbino de Carvalho Filho: "Acabo de receber uma comissão composta por dez candidatos a diretor do Instituto Oswaldo Cruz".[61] A guerra civil em Manguinhos prosseguiu por todo aquele ano, com grande alarde na imprensa, que era majoritariamente hostil a Olympio da Fonseca Filho. Vargas determinou ao DASP que fizesse uma investigação, e em em novembro de 1952, o diretor-geral do órgão, Arízio Viana, fez sérias restrições ao modo como o instituto vinha sendo administrado: "por se tratar de dotações globais, as verbas de Serviços e Encargos... constituem a linha de menor resistência à admissão do pessoal, à margem do sistema legal em vigor, com prejuízo dos propósitos que determinam a concessão dessas dotações orçamentárias e conseqüente desvirtuamento dos programas de pesquisas ... o atual diretor acha perfeitamente normal essa exagerada aplicação de recursos ... em despesas de pessoal... [Suas] explicações ..., se bem que apontem os motivos que inspiraram aquela anomalia, não deixam de confirmar a flagrante discrepância entre o que se contém nos documentos oficiais e a realidade dos fatos, o que, evidentemente, não se ajusta às melhores práticas administrativas" (*Diário de Notícias*, 14.06.1953; *O Radical*, 03.12.1952).

O DASP chegou a propor a abertura de inquérito administrativo, mas o ministro Simões Filho optou por criar uma comissão para elaborar um programa de reforma do instituto. Presidida pelo almirante Álvaro Alberto da Mota e Silva, presidente do recém-criado Conselho Nacional de Pesquisas, era integrada por Oswaldo Cruz Filho, Aloísio Caminha Gomes, Carlos Chagas Filho e o próprio Olympio da Fonseca (*Última Hora*, 25.11.1952). Encarada com descon-fiança, a comissão não cumpriu seu objetivo.[62] O desgaste levou Olympio da Fonseca a renunciar à direção do instituto em julho de 1953, durante a reforma que desmembrou o Ministério da Educação e Saúde. Foi substituído interinamente por Cássio Miranda. Em janeiro de 1954, a direção do IOC foi entregue, pela primeira vez, a uma pessoa que não pertencia a seus quadros: Francisco da Silva Laranja Filho, médico do Instituto de Aposentadoria e Pensão dos Industriários (IAPI), antigo pesquisador da doença de Chagas, amigo de Vargas. Laranja foi nomeado pelo ministro da recém-criada pasta da Saúde, Miguel Couto Filho, a partir de lista tríplice apresentada por Henrique Aragão, e ao tomar posse, um jornal carioca publicou a irreverente notícia de que o instituto passaria a se chamar Oswaldo 'Crush'.[63]

Daí por diante, iriam suceder-se gestões curtas, descontínuas, incapazes de definir projetos de maior alcance. As disputas internas de poder aliadas a dissenções provocadas pela equivocada polarização entre pesquisa *versus* produção, e ciência básica *versus* pesquisa aplicada agravaram-se com a criação do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), em 1951, e a vinculação do Instituto ao Ministério da Saúde, quando este se separou da Educação, em 1953. A prioridade conferida pela nova pasta à produção de vacinas nas décadas de 1950 e 1960, num quadro de declínio dos recursos destinados à pesquisa, teve como contrapartida a formação de um movimento "separatista", animado por pesquisadores que se

engajaram, de corpo e alma, na defesa da criação de um ministério da ciência, mais afinado com suas necessidades. Fragilizado pelas dissenções internas, o instituto seria presa fácil do regime militar, que, por intermédio de Rocha Lagoa, diretor de 1964 a 1968, iniciou o expurgo de um grupo significativo de pesquisadores, consumando-se em 1970, após a promulgação do famigerado Ato Institucional nº 5, o chamado "massacre de Manguinhos".

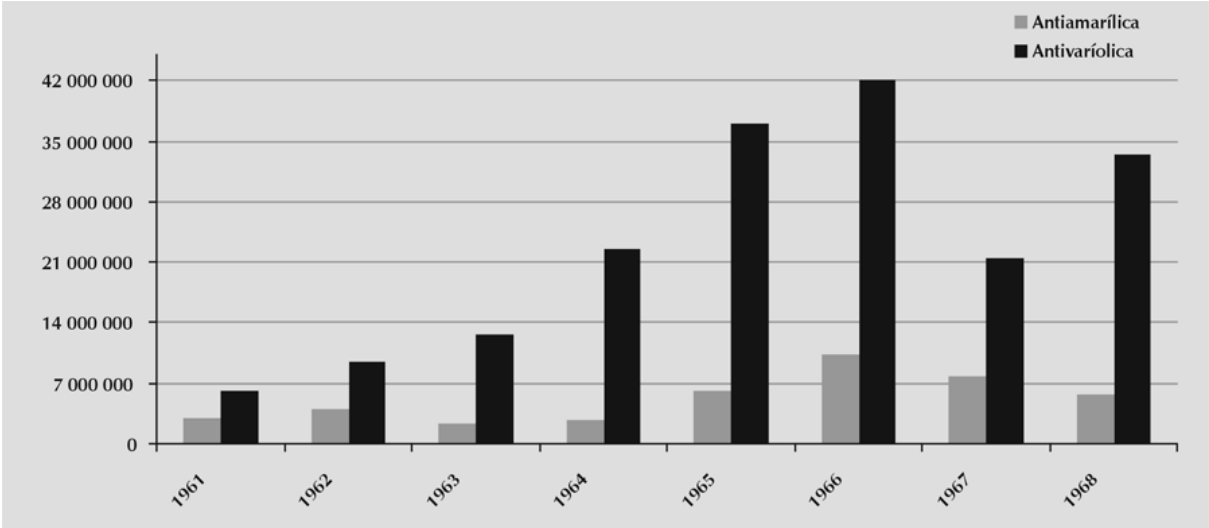
Estas foram as circunstâncias em que se deu a absorção pelo IOC do Laboratório do Serviço Especial de Profilaxia da Febre Amarela, criado em 1937 pela Fundação Rockefeller, quando iniciou a produção em larga escala da vacina que será o fio condutor da narrativa nos próximos capítulos. Veremos que, em pouco tempo, se dispersariam ou desapareceriam as atividades de pesquisa em bancada e em campo que aquele laboratório abrigava, restando apenas a unidade fabril pro-

Estácio Monteiro, cientista do Instituto Oswaldo Cruz, responsável pela produção da vacina contra o herpes, fabricada de fins dos anos 1960 a meados da década de 1970.
Arquivo Nacional/ Correio da Manhã

dutora da vacina antiamarílica. Em Manguinhos, ela iria constituir, junto com a antivariólica, a espinha dorsal do setor reponsável pela provisão de vacinas aos programas de imunização de âmbito nacional que o Ministério da Saúde começaria a implementar, em colaboração com a Organização Mundial de Saúde e a Repartição Sanitária Panamericana.

"Afinal de contas, foi a 'Rockefelliz' que passou para o instituto, ou foi o Instituto que passou para a 'Rockefelliz'?" — indaga um funcionário de Manguinhos a outro, em conversa no ponto de ônibus surpreendida por José Fonseca da Cunha, um dos integrantes da equipe técnica recém-absorvida pelo IOC. No começo dos anos 1950, "nós recebíamos um salário muito alto, comparado com o do Instituto Oswaldo Cruz. Eu, por exemplo, ganhava quatro mil e quinhentos cruzeiros, era um bom dinheirinho, enquanto o pessoal de Manguinhos ganhava três mil. Isso criava um pouco de mal-estar..." — explica Fonseca da Cunha (9ª entrevista, 16/03/1988).

Havia outras discrepâncias entre o Laboratório da Rockefeller e os do IOC. Como vimos, um traço característico desta instituição era a reduzida divisão e especialização de trabalho. Cada pesquisador executava, concomitantemente, o trabalho científico, rotinas de produção e funções pedagógicas. Seus auxiliares de laboratório eram igualmente polivalentes: cuidavam de tarefas subalternas, como a limpeza do chão, e de operações qualificadas, como a classificação de lâminas ao microscópio. Os depoimentos recolhidos pela Casa de Oswaldo Cruz revelam as ligações pessoais duradouras e simbióticas que muitos cientistas estabeleceram com esses dedicados auxiliares, até a hora da morte. As discórdias reinantes em Manguinhos nos anos 1950 e 1960 parecem ter acentuado a cristalização dos feudos controlados pelos chefes de laboratório. Por sua vez, a unidade criada pela Fundação Rockefeller em Manguinhos era regida por padrões muito diferentes de organização dos trabalhos. Como veremos nos capítulos seguintes, tanto no laboratório como em campo vigorava um sistema rigidamente taylorista, onde cada indivíduo desempenhava função precisa, especializada, no trabalho em série, ocupando lugar bem determinado na estrutura hierarquizada das decisões, segundo regras explicitamente codificadas.

A confluência da racionalidade norte-americana com a tradição européia de valorização do gênio individual dos descobridores, tingida por um legado patriarcal e escravocrata bem brasileiro, é um tema que ainda não foi bem explorado pelos historiadores da ciência. Os dados apresentados nos capítulos seguintes vão mostrar que contribuiu para a perda de competitividade de Manguinhos tanto na comunidade internacional, cada vez mais dominada por organizações e equipes interdependentes, como em relação à demanda nacional de imunobiológicos, que requeria a lógica das grandes plantas industriais.

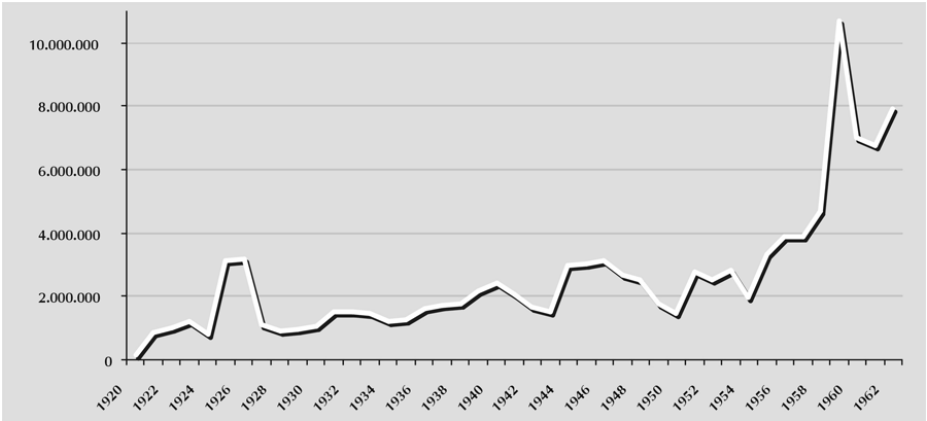
Produção de vacina antiamarílica e antivariólica - 1961-1968

Fonte: Fundo IOC/Coc/Fiocruz

Produção de vacinas e soros do Instituto Oswaldo Cruz - 1961-1968

Produtos biológicos	Período							
	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968
Vacinas (doses)								
Antivaríolica	6 069 740	9 522 900	12 600 000	22 527 000	37 000 000	42 066 200	21 510 000	33 415 010
Antiamarílica	2 851 600	4 058 000	2 220 200	2 774 500	6 015 000	10 375 000	7 775 400	5 658 000
Antigripal	107 729	75 229	42 000	2 920 000	116 000	120 180	40 565	164 500
Antipertussis	0	0	0	x	80 000	250 000	300 000	700 000
Anti-rábica	0	0	0	0	31 000	120 000	91 000	66 250
Anticolérica	6 025	2 361	4 432	5 000	10 000	206 000	80 000	80 000
Antitífica	1 444 932	715 000	1 862 106	3 059 000	5 049 900	12 246 000	9 856 600	7 800 870
Toxóide diftérico	0	0	3 020	84 520	150 000	216 000	334 000	391 000
Toxóide tetânico	0	0	0	x	44 000	108 000	82 300	250 000
Antipestosa	0	0	0	0	0	130 000	40 000	100 000
Soros (unidades)								
Antidiftérico	0	0	0	x	10 000 000	*20 000 000	31 500 000	20 000
Antitetânico	0	0	0	3 725 800	11 000 700	*18 400 000	20 000 000	19 000

x - quantidade mínima
* - Purificado e concentrado

Fonte: Fundo IOC/Coc/Fiocruz

Fornecimento de doses da vacina antivariólica - 1920-1962

1920	156 900	**1940**	2 408 850
1921	841 200	1941	2 086 400
1922	990 809	1942	1 652 020
1923	1 207 275	1943	1 513 600
1924	824 943	1944	2 983 104
1925	3 125 200	1945	3 052 376
1926	3 170 591	1946	3 135 950
1927	1 094 420	1947	2 663 150
1928	899 600	1948	2 519 015
1929	971 400	1949	1 763 235
1930	1 064 230	**1950**	1 467 290
1931	1 505 750	1951	2 799 052
1932	1 498 610	1952	2 507 342
1933	1 472 300	1953	2 832 790
1934	1 222 620	1954	1 958 628
1935	1 241 760	1955	3 343 502
1936	1 603 570	1956	3 866 842
1937	1 713 830	1957	3 891 310
1938	1 791 150	1958	4 696 555
1939	2 181 290	1559	10 702 090
		1960	7 025 836
		1961	6 739 698
		1962	7 916 200

Fonte: Fundo IOC/Coc/Fiocruz

Produtos biológicos fornecidos por Manguinhos 1903-1918 (vidros, doses e tubos)

Produto	1903	1904	1905	1906	1907	1908	1909	1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918	
Soro antipestoso (v)	11 250	14 700	6 750	3 750	7 284	7 311	3 210	2 381	3 360	5 979	3 555	2 854	2 303	2 018	3 017	5 142	**84 864**
Vacina antipestosa (d)	7 000	54 900	7 870	5 050	1 002	3 625	950	800	600	1 761	1 465	1 581	1 210	1 600	3 039	3 930	**96 383**
Tuberculina bovina bruta (d)		102	5	40	4	27	10	18	100								**306**
Tuberculina bovina diluída (d)		53	20	80		21											**174**
Tuberculina T. O. A (d)					373	3 081	1 641	2 279	1 211	954	767	358	484	1 873	2 207	453	**15 681**
Tuberculina T. O. R. (d)						2 320	2 060	122		122	26	26	131	48			**4 855**
Tuberculina bruta (d)						20	45	8		85	119	40	44	34	61	410	**866**
Tuberculina diluída (d)									120	627	120						**867**
Tuberculina cut-reação (d)								173	221	219	654	798	688	605	1 409	1 345	**6 112**
Tuberculina oftalmo-reação (d)									127								**127**
Soro antidiftérico (v)				256	557	472	1 230	1 088	1 153	2 066	3 279	3 534	3 495	4 375	5 782	4 684	**31 971**
Soro antitetânico (v)				3	98	136	210	492	703	1 337	1 798	2 172	3 566	3 714	5 382	6 429	**26 040**
Vacina anticarbunculosa (d)				100	9 642	155	1 713	2 500	2 480	25 640	59 865	87 655	83 363	188 865	4 305	554 852	**1 021 135**
Vacina contra a manqueira (d)				11 780	47 700	71 895	188 970	256 770	363 815	67 890	820 750	719 928	1 317 485	1 444 120	538 600	1 261 995	**7 111 698**
Maleína (d)				100	757			782	552	1 610	2 042	1 539	2 132	436	1 419 520	5 291	**1 434 761**
Vacina contra a espirilose (d)					2 040	600	300			1 190	3 065	3 710	505	1 693	2 266	3 930	**19 299**
Soro antiestreptocócico (v)					553	773	434	531	305	1 273	1 795	1 816	1 474	1 776	2 566	3 630	**16 926**
Soro CAmot (v)								10									**10**
Vacina antitífica (d)								2				27	552	2 727	5 016	15 273	**23 597**
Soro antidisentérico (v)									20	1 290	571	766	662	556	927	925	**5 717**
Soro Chantemmeuse (v)									6								**6**
Soro anticolérico (v)									10								**10**
Vacina antiestafilocócica (d)													10	18	192	93	**313**
Soro diagnóstico (v)												78	178	262			**518**
Soluto de tártaro emético (v)												2 449	1 813	2 037	963	571	**7 833**
Soro hemolítico (v)													70	138	165	96	**469**
Soro normal (v)													329	1 137	2 116	2 889	**6 471**
Antígeno (v)													53	91	55	35	**234**
Soro aglutinante (v)													380	344			**724**
Ascite (v)															4		**4**
Vacina contra a diarréia (d)														27 455	35 842		**63 297**
Protosan (d)																47	**47**
Soro fisiológico (v)																16	**16**
Solução de Bosseli (t)																100	**100**
Protosan de sódio (d)																122	**122**
Vacina carbunculosa Manguinhos (d)																860 000	**860 000**
	18 250	**69 755**	**14 645**	**21 159**	**70 010**	**90 436**	**200 773**	**267 956**	**374 783**	**112 043**	**899 871**	**829 331**	**1 420 927**	**1 685 922**	**2 033 434**	**2 732 258**	**10 841 553**

Fonte Benchimol (1990). p. 87.

Produtos biológicos e quimioterápicos fornecidos na gestão de Carlos Chagas (tubos, doses, centímetros cúbicos, gramas e ampolas)

	1925	1926	1927	1928	1929
Soros de uso humano (f)		21 111	18 833	22 887	10 888
Vacinas de uso humano (d)	35 205	3 425	3 646	3 340	742
Vacina antivariólica (d)	3 125 200	3 150 080	1 094 420	891 800	971 450
Vacinas veterinárias (d)	3 327 302	5 261 070	4 791 300	7 699 680	5 323 735
Ésteres de óleo de chalmogra (cc)	27 580	22 910	18 160		1385 (amp.)
Óleo de chalmogra (amp)					9 000
Bacteriofagina disentérica	7497 (cc)	69 346 (d)	10 226 (cc)	14 079 (cc) ou 847474(d)	96 688 (amp)
Tuberculinas (d)	6 525	1 880	2 245		1 328 (f)
Outros	4 586	450 (d)	2 547 (f)	7 820 (d)	954 (d)
Sabões de óleo de chaumogra (g)		3 120	3 620		53 800
Óleo de carpotochis (cc)		2 080	3 207		
Ésteres do óleo de carpotochis (cc)		2 080			
Gynhonon (amp)					10 835
Soluto de tártaro-emético (f)					276

Soros antidiftérico, 2 335; antitetânico, 3 850; normal, 3 228; diversos 1 367.
Vacinas antitífica, 525; antiestafilocócica, 217
4 369 890 de vacina contra peste da manqueira e 3 329 790 de vacina contra ao carbúnculo hemático.
Vacinas contra a peste da manqueira.

Nota: Os relatórios do IOC não proporcionam dados suficientes para uma série mais abrangente e detalhada.

Fonte Benchimol (1990), p. 88

Notas

[1] As ruas eram ocupadas por uma multidão de "escravos de ganho" que alugavam cotidianamente o uso de sua capacidade de trabalho. Com a féria que entregavam todos os dias a seus donos, sustentavam senhores ricos ou apenas remediados, todos ociosos. À escravaria doméstica cabia a execução dos múltiplos serviços ligados à economia natural que transcorria no interior das moradias senhoriais, inclusive o abastecimento de água e a retirada de esgotos, atividades que logo se tornariam rentáveis serviços "públicos" a cargo de empresas estrangeiras.

[2] Melhoramentos da cidade. Primeiro relatório da Comissão de Melhoramentos da Cidade do Rio de Janeiro, 12 de janeiro de 1875. Arquivo Geral da Cidade do Rio de Janeiro, 80-5-11. O segundo relatório foi concluído em 29.02.1876.

[3] As trajetórias de Freire, João Batista de Lacerda e outros bacteriologistas atuantes no último quarto do século XIX são analisadas, em detalhe, em Benchimol (1999). Versões mais resumidas encontram-se em Benchimol, 1996, 53-86; 1995, 67-98). Sobre a reforma do ensino médico, ver Edler, (1996, pp. 284-99; 1992) e Santos Filho (1991).

[4] O médico espanhol Jaime Ferrán desenvolveria vacina igualmente controvertida contra o cólera em 1883-85 (Bornside, 1991). Sobre Pasteur, ver Debré (1995); Salomon-Bayet (1986); Dagognet (1967), Delaunay (s.d.).

[5] A comunicação intitulava-se "Pathologie expérimentale - Le microbe de la fièvre jaune. Inoculation préventive. Note de MM. D. Freire et Rebourgeon, présenté para M. Bouley". *Comptes Rendus des Séances de l'Academie des Sciences*, t. XCIX, séance du Lundi 10.11.1884, nº 19, p. 806. A tentativa feita por Pasteur, em 1881, para identificar o micróbio da febre amarela foi malsucedida, como mostra Vallery-Radot (1951). Igualmente frustrados foram os esforços feitos por d. Pedro II para convencê-lo a vir ao Brasil para decifrar a etiologia e prevenção da doença. Parte da correspondência entre Pasteur e d. Pedro II acha-se em Vallery-Radot (1930, pp. 397-411). As cartas aí reproduzidas e outras encontram-se no Museu Imperial, Setor de Documentação e Referência, Arquivo da Casa Imperial (Petrópolis). Sobre as relações de d. Pedro II e Pasteur, ver também Franco (1969, pp. 55-6); sobre a história da vacina antivariólica no Brasil, Fernandes (1999).

[6] As comunicações apresentadas em Paris foram: "Thérapeutique. Résultats obtenus par l'inoculation préventive du virus atténué de la fièvre jaune, à Rio de Janeiro. (En collaboration avec mm. Gibier et C. Rebourgeon)", *Comptes Rendus des Séances de l'Academie des Sciences*, avr. 1887, t. 104, pp. 1.020-2; e "Médecine expérimentale. Du microbe de la fièvre jaune et de son atténuation". Deuxième note de mm. Domingos Freire, Paul Gibier, Claude Rebourgeon", *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Academie des Sciences*, 21.03.1887, t. 104, pp. 858-60; "Conférence sur la fièvre jaune, prononcée devant la Société de Thérapeutique Dosimétrique de Paris", *Repertoire Universel de Médicine Dosimétrique*. Paris, mai. 1887. A comunicação lida em 7 de setembro, na 15ª seção do Congresso de Wasdhington (Public and International Hygiene), intitulava-se "Vaccination avec la culture atténuée du microbe de la fièvre jaune". Foi resumida em *Medical News* (17.09.1887, v. 51, pp. 330-4), no *Jornal do Commercio*, *O Paiz* e *Gazeta de Noticias* (22-23.08.1899) e *Brazil-Medico* (nº 33, 01.09.1899, p. 319). Freire escreveu mais de uma centena de trabalhos sobre química, medicina e saúde pública, sob forma de relatórios, compêndios, livros, monografias e comunicações.

[7] United States Marine Hospital Service. *Report on the Etiology and Prevention of Yellow Fever by George M. Sternberg*, Lieut. Colonel and Surgeon , U. S. Army. Published by order of the Secretary of the Treasury, in accordance with the act of Congress aproved March 3,1887.Washington: Government Printing Office, 1890.

[8] Lacerda relata parte de sua trajetória na instituição nos *Fastos do Museu Nacional* (1905). A melhor fonte biobibliográfica ainda é a coletânea publicada pelo Museu Nacional em 1951. Omite, porém, os trabalhos sobre febre amarela e bacteriologia, que são analisados em Benchimol (1999).

[9] Nascido no Rio de Janeiro, em 1855, de pais suíços, Lutz diplomou-se em medicina em Berna, em 1879, depois freqüentou importantes laboratórios na França, Alemanha e Inglaterra onde conheceu Lister e Pasteur. De 1882 a 1886 exerceu a clínica no interior de São Paulo, sem deixar de publicar em revistas alemãs artigos sobre parasitos do homem e de animais e sobre a ancilostomíase, a hepatite amebiana e a lepra. Trabalhou com o dermatologista Paul Gerson Unna, em Hamburgo e, por indicação deste, dirigiu o leprosário da ilha Molucai, no Havaí, de novembro de 1889 a julho de 1892. Lá se casou com a enfermeira inglesa Amy Fowler, e iniciou os estudos sobre moluscos que mais tarde seriam de grande proveito para as suas pesquisas sobre a esquistossomose mansônica. De início, foi subdiretor do instituto bacteriológico fundado em São Paulo, em julho de 1892, mas em março de 1893 assumiu a direção abandonada por Felix le Dantec, que regressou à França com os materiais que recolhera para estudar a febre amarela. Ver a esse respeito Corrêa (1992, pp. 143-56), Silva (1992, pp. 157-204) e Lacaz (1966, v. 2, p. 6).

[10] Em 1880, na Argélia, Charles Louis Alphonse Laveran descobriu nos glóbulos sangüíneos de doentes o hematozoário que causava a malária (*Plasmodium)*. A demonstração de uma etiologia dessa natureza era dificultada pela complexidade dos ciclos de vida dos animais deste sub-reino, a ausência de um sistema de classificação preciso e a dificuldade de se obterem meios artificiais para seu cultivo. Nos anos seguintes, Camillo Golgi e outros investigadores elucidaram o ciclo de reprodução vegetativa das células; sua multiplicação no sangue por esporulação e a relação disso com o aparecimento da febre; a presença de três variedades do parasito no organismo humano, responsáveis pelas febres quartã, terçã e irregular ou perniciosa. O trabalho que Freire publicou em 1892 intitulava-se *Sur l'origine bactérienne de fièvre bilieuse des pays chauds* (1892). O primeiro trabalho de Fajardo sobre malária, em frontal desacordo com Freire, chamava-se "O micróbio da malária" (1892-1893). A controvérsia está documentada em Benchimol (1999, pp. 299-344). Sobre as pesquisas e controvérsias internacionais relacionadas à malária ver Busvine (1993, pp. 18-27) e Harrison (1978).

[11] Foram sondados também o engenheiro sanitário inglês Edmund Alexander Parkes; Émille Duclaux, sucessor de Pasteur; Rubner, diretor do Instituto de

Higiene de Berlim e Friedrich Löffler, descobridor do bacilo da difteria. Segundo a *boden theorie* (teoria do solo) de Pettenkofer, para que ocorresse uma epidemia, além do germe, eram necessárias determinadas condições relativas ao lugar, ao tempo e aos indivíduos. Elas explicavam tanto os acometimentos como as imunidades, ie., o fato de certos *períodos* e *lugares* permanecerem refratários à doença. As variáveis sazonais e locais agiam sobre o germe, que amadurecia e se transformava em matéria infectante. O cadinho da transformação, análoga à que convertia a semente em planta, era o solo. Para os partidários de Pettenkofer no Rio de Janeiro, a equação correta da insalubridade urbana era "pântano abafado" + matéria orgânica em putrefação + oscilações do lençol d'água subterrâneo = epidemias. Sobre esse assunto ver Benchimol (1999, pp. 249-98) e Hume (1925, 390-53).

[12] A conferência foi publicada em *O Paiz* (10.06.1897) e condensada em O *Brazil-Médico* (22.06.1897, pp. 209-20). Sanarelli submeteu duas comunicações aos *Annales de L'Institut Pasteur* (1897). Foram publicadas também *Annaes da Academia de Medicina do Rio de Janeiro* (1897). As experiências com o soro foram relatadas em conferência na Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, em 08.03.1898. Seguindo os seus passos, Wolf Havelburg apresentou seus resultados ao Instituto Pasteur e em conferência no Rio de Janeiro. Os resultados de outros concorrentes, como Chapot Prévost, Johannes Paulser e João Batista de Lacerda, e as controvérsias suscitadas por estes trabalhos acham-se em Benchimol (1999, pp. 345-382). Neste ambiente competitivo, o alinhamento mais conspícuo opunha Sanarelli e Freire, que também proferiu concorrida conferência na Faculdade de Medicina para contestar o italiano.

[13] Em maio de 1897, às vésperas da conferência de Sanarelli, o deputado Serzedelo Corrêa propôs à Câmara o 'Prêmio Pasteur', a ser concedido a quem apresentasse parecer unânime da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, do Instituto Koch de Berlim e do Instituto Pasteur de Paris (Congresso Nacional, *Annaes da Camara dos Deputados*, 1897, vol. 1, pp. 354-7). Em junho, o deputado Alcindo Guanabara apresentou projeto alternativo: o governo nomearia uma comissão com profissionais de reconhecida competência para estudar a vacina de Freire (ibidem, pp. 400-1).

[14] A transmissão da filária pelo *Culex*, do hematozoário da febre do Texas por carrapatos e do protozoário da nagana, outra doença de bovinos e eqüinos, pela mosca tsé-tsé fora divulgada no Brasil antes da descoberta de Ross e Grassi, em 1897. Em 1898, podia-se ler nos jornais que os insetos disseminavam os micróbios do carbúnculo, da oftalmia do Egito, do botão de Biskara, do piã (bouba) e do mormo. Yersin teria verificado que moscas mortas carregavam o bacilo da peste e podiam, portanto, infectar as águas de beber. E Joly confirmara que depositavam os bacilos da tuberculose nos alimentos e bebidas, carregando-os consigo mesmo depois de mortas e dessecadas, idéia já sustentada por Utinguassú e Araújo Goes, na Academia de Medicina, em outubro de 1885. Sanarelli (1897) formulou a hipótese de que existiria um mofo com poder "específico" de estimular o desenvolvimento das colônias do bacilo icteróide nas regiões onde a febre amarela era endêmica. Lacerda (1900) apresentou então o *aspergillus icteroide*: seus esporos seriam as "muletas" com que o bacilo deixava as atmosferas confinadas para proliferar à distância. Acrescentou, em seguida, as moscas, por haver encontrado suas dejeções misturadas às colônias de bolor e bacilos.

[15] Myers faleceu em Belém, em 29.01.1901, vítima da doença que fora estudar. Outro investigador de Liverpool encerrou a carreira ali. Harold Howard Shearme Wolferstan Thomas morreu em Manaus, em 08.05.1931, depois de passar vinte anos no "The Yellow Fever Research Laboratory". Antes disso, estudara tripanossomíases na África, verificando, em 1904, o valor terapêutico do atoxyl, primeira substância capaz de inibir a ação dessa espécie de protozoários em animais. Em abril de 1905, junto com Anton Breinl, iniciou a 15º expedição ultramarina da Escola de Liverpool. Ao chegarem à Amazônia contraíram a febre amarela. Breinl regressou à Inglaterra; Thomas permaneceu (Miller, 1998, pp. 34-40; Smith, 1993; Benchimol, 1999, pp. 402-3).

[16] Apesar de haver demonstrado que o soro filtrado de um doente podia contaminar um voluntário saudável, só a transmissão em série provaria que o agente era um vírus ultramicroscópico. A transmissão isolada não excluía a toxina secretada por uma bactéria (Löwy, 1990, 1991). A etiologia viral, como veremos, só foi estabelecida em 1927, por Stockes, Bauer e Hudson.

[17] Os cientistas do Instituto Pasteur produziram quatro relatórios que foram publicados nos *Annales de L'Institut Pasteur* (1903, 1906). Foram publicados em *O Brazil-Medico* (1903) e na *Revista Medica de S. Paulo* (1904, 1906,). Escreveram também sobre a espirilose das galinhas (1903) e febre amarela e malária em Vera Cruz (1906).

[18] Um detalhe ilustra o desejo de Oswaldo Cruz de distanciar-se da "tradição" bacteriológica local. Na entrevista que precedeu a admissão de Ezequiel Dias (1918, p. 12) no Instituto, a pergunta foi: "O Senhor conhece alguma coisa de bacteriologia?" Ao contrário do que imaginava o assustado acadêmico, seu "não" lhe abriu as portas do emprego. Mais tarde, escutou de Oswaldo Cruz a explicação: "porque se você soubesse alguma coisa da matéria, devia ser muito pouco, só servindo para lhe dar presunção, e, portanto, dificultar o seu aprendizado. E eu prefiro certos ignorantes."

[19] A decisão de regressar ao Brasil incógnito forneceu a chave para compor a imagem ideal do "sábio". Freire era exibido e vaidoso, este, retraído, avesso a manifestações públicas. Oswaldo Cruz visitou o Instituto Pasteur e o Instituto de Pesquisas Médicas fundado por Rockefeller em Nova York. Entrevistou-se com Theodore Roosevelt, dando-lhe garantias de que a esquadra norte-americana, em manobras de guerra, poderia desembarcar seus tripulantes no Rio de Janeiro, sem temer a febre amarela. Participou da Convenção Sanitária realizada no México, em dezembro de 1907, na qual os governos da América Central subscreveram, como queria a Casa Branca, o compromisso de criarem legislações e serviços para erradicar a febre amarela de seus territórios.

[20] Carta patente n. 5566, *Diário Oficial* de 06.12. 1908. O termo de cessão foi registrado em 24.03.1909, no livro 5, fll. 132, do registro geral de privilégios, da Diretoria Geral de Indústria do Ministério da Viação e Obras Públicas. A esse respeito ver Albino A. Taveira, "Resumo histórico da vacina contra o

carbúnculo sintomático (peste da Manquiera)", documento datilografado, 1944. Arquivo da Casa de Oswaldo Cruz.

[21] Segundo Fonseca Filho (1974, p.69), nas leishmanioses viscerais, antes da introdução dos antimoniais por Gaspar Viana, a taxa de mortalidade era de 70%, às vezes 98%. Com a nova medicação, baixou para 20%.

[22] Encontram-se as referências sobre a descoberta de Chagas e sua trajetória pessoal e científica na biblioteca virtual residente em http://www.prossiga.br/chagas/. O Prêmio Schaudinn foi conferido por um júri composto por Blanchard, Laveran, Metchnikoff, Roux, Celli, Golgi e Grassi, Koch, Ehrlich, Von Hertwig e Boetschli; Patrick Manson, Nutall, Ray Lankaster, Ronald Ross, Kitasato, Ishikawa, A. Von Heider, Paultauf, Shewiakoff, Wladimoroff, G. Novy e E. B. Wilson. Portugal era representado pelo alemão Kopke, organizador da Escola de Medicina Tropical de Lisboa, e o Brasil, por Oswaldo Cruz.

[23] O conjunto arquitetônico original de Manguinhos incluía um aquário, com piscinas para cultura de animais de água doce e salgada, esta em comunicação direta com o mar. Foi demolido em 1945, por ocasião da abertura da avenida Brasil, que interrompeu sua ligação com o mar (Benchimol, 1990, pp. 126-8; Fonseca Filho, 1974, p. 114).

[24] Carta de Rocha Lima a Neiva, Moses e Farias (ca. 1910). Arquivo Arthur Neiva. Correspondências. Fundação Getúlio Vargas/ CPDOC. Sobre o concurso e seus desdobramentos, ver Benchimol e Teixeira (1993, pp. 35 e ss); Chagas Filho (1993, pp. 94-96).

[25] O livro em que estão encadernados os documentos relativos ao concurso é um peça documental interessantíssima (Carlos Chagas - Documentos. Arquivo Carlos Chagas. COC) Revelam a complexa engenharia subjacente aos critérios de avaliação que acabaram por predominar na seleção do novo chefe de serviço.

[26] A chefia da DGSP passou para outro pesquisador de Manguinhos, Figueiredo de Vasconcelos, que se demitiu pouco tempo depois em protesto contra a política de saúde de Hermes da Fonseca, eleito presidente em março de 1910.

[27] Instituto Histórico e Geográfico Brasileiro. *Dicionário histórico, geográfico e etnográfico do Brasil*, publicado por ocasião da Exposição Comemorativa do Centenário da Independência, em 1922. Baseamo-nos em texto datilografado de autoria de J. P. Fontenelle que, presume-se, serviu de rascunho para o seu artigo nessa obra (pp. 50-60). Embora o *Ancylostoma duodenale*, helminto nematóide que parasita a mucosa do intestino delgado do homem, tenha sido descrito em 1838 por Dubini, o termo *ancilostomose* ganhou notoriedade em 1880, quando foi identificada como a doença que acometera grande parte dos operários que construíam o Túnel de São Gotardo.

[28] Foram instalados na Gávea, Pilares (Inhaúma), Madureira, Penha, Bangu, Campo Grande, Guaratiba e Santa Cruz. Criaram-se depois os postos de Anchieta e Marechal Hermes. Fontenelle, *op. cit*.

[29] Relatório da Diretoria do Serviço Sanitário ao Secretário do Interior, 13/02/1917, p. 3. Apesar do "de pleno acordo" aposto pelo secretário do Interior, parece que a proposta de Neiva não foi levada à prática. Uma comissão paritária foi a solução conciliatória.

[30] "Programa apresentado por Arthur Neiva ao conselheiro Rodrigues Alves para Reforma de Higiene no Brasil, por ocasião do convite que daquele estadista recebeu para diretor da saúde pública, e por ele aprovado integralmente - 23.11.18." Neiva reporta-se a observações registradas nas páginas 126-130 do relatório de viagem que publicara com Belisário Penna: "Viagem científica pelo norte da Bahia, sudoeste de Pernambuco, sul do Piauí e do norte a sul de Goiás", *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,* tomo VIII, fasc. III, 1916. Refere-se, também, à polêmica que travavam médicos da Bahia sobre a existência ou não do mal do interior do estado.

[31] O Serviço de Medicamentos Oficiais foi criado pelo dec. n. 13.000, de 01.05.1918, e regulamentado em 6.7, pelo dec. n. 13.055. Sofreu modificações em 28.8, no dec. n. 13.159, ganhando novo regulamento com o dec. 14.0646, de 26.10.1921. O Serviço de Análise de Soros e Vacinas consta como atribuição de Manguinhos no dec. n. 14.354, de 16.09.1920 que reformou o DNSP. A incorporação do Instituto Vacinogênico Municipal figura no dec. n. 3.987, de 2.1.1920, e seu regulamento, no dec. n. 14.629, de 17.01.1921. Quanto aos novos regulamentos do Instituto, são eles o dec. n. 13.527, de 26.03.1919, e dec. n. 17.512, de 05.11.1926.

[32] Em 1907, durante os debates parlamentares que resultaram na criação do IOC, essa atribuição foi proposta pela Academia Nacional de Medicina e incluída no substitutivo da Comissão de Saúde da Câmara. No entanto, fortes reações determinaram sua supressão. Em 8.7. 1907, *O Paiz*, por exemplo, argumentou: "tomar para Manguinhos o direito de ir buscar nos laboratórios a vacina ou soro que queira, examiná-los e só permitir o seu fornecimento ao público depois da licença daquele instituto, que vende soro, e venderá vacina, se quiser, é estabelecer um princípio de monopólio odioso, que não se coaduna com as normas republicanas e com a liberdade de comércio".

[33] Nos debates parlamentares de 1907, a fabricação da antivariólica em Manguinhos foi questão polêmica, tendo sido incluída e depois suprimida do projeto de lei que criou o IOC. Os jornais endossaram o argumento de Pedro Afonso: seria tecnicamente condenável a coexistência, num mesmo local, da produção da antivariólica e de outras vacinas. Defendendo os direitos de propriedade, Pedro Afonso argumentava que na França "apesar de seus modelares institutos de bacteriologia (...) a vacina antivariólica está a cargo do estabelecimento particular de Chambon e Menard" (*Jornal do Commercio*, 27.06.1907). Ainda estavam frescas as lembranças da Revolta da Vacina. Pedro Afonso recorreu a uma espécie de chantagem: "Com dificuldade se convenceu o público da vantagem desta forma de imunização. Os que querem vacinar-se confiam plenamente na linfa que o Instituto Vacinogênico prepara (...) Por uma questão de predomínio absurdo, de vaidade pessoal ou, quem sabe?, de antipatia ao barão de Pedro Afonso, ter-se-á vibrado um golpe terrível na propaganda da vacinação" (*Tribuna,* 21 e 27.06.1907). Em 1912 o ministro da Justiça consultou Oswaldo Cruz sobre a incorporação da antivariólica a Manguinhos, mas ele recusou (Minutas de Ofício). Ver, no Arquivo da COC: Albino A. Taveira, "Resumo histórico da transferência do Instituto Vacínico Municipal para o Instituto Oswaldo Cruz", RJ., dat., s/d.

[34] Godoy, que já desfrutava de 8% sobre a renda da manqueira, foi, junto com Astrogildo Machado, o primeiro a se beneficiar dessa resolução, obtendo 12,5% sobre o produto líquido da venda da nova vacina contra o carbúnculo hemático.

[35] Relatório de 1920 (datilografado). Arquivo da Casa de Oswaldo Cruz.

[36] Decreto nº 16.782-A, de 13.01.1925.

[37] O Curso de Higiene e Saúde Pública, de extensão, durava doze meses, e se compunha das cadeiras de epidemiologia e profilaxia geral; higiene alimentar; saneamento urbano e rural; higiene pré-natal, infantil e escolar; higiene industrial e profissional e administração sanitária. Com relação ao Curso de Aplicação, em Manguinhos, a partir de 1926 os alunos puderam inscrever-se no curso completo, com direito a diploma e à admissão no curso especial de Higiene e Saúde Pública, ou em apenas uma de suas partes, obtendo certificado de freqüência. Essencialmente prático, durava dez meses. Os pesquisadores designados para ministrarem suas disciplinas passaram a receber pró-labore pago com a renda de Manguinhos.

[38] A partir de 1930, assumiu uma rotina de exames microscópicos, culturas e inoculações, atendendo, só naquele ano, 6.841 casos clínicos, no próprio instituto ou na Faculdade de Medicina, no Laboratório de Clínica Dermatológica e Sifilográfica.

[39] H. Noguchi, "A method for the cultivation of pathogenic Treponema pallidum", *J. Exper. Med.*, 1911, 14: 99-108. Também, "The direct cultivation of *Treponema pallidum* pathogenic for the monkey", *J. Exper. Med.*, 1912, 15: 90-100. A monografia que escreveu foi publicada mais tarde como capítulo ("The Spirochaetes") do livro de Jordan e Flak, *Newer Knowledge in Bacteriology* (Univ. of Chicago Press, 1928, pp. 432-496). Segundo Clark, tornou-se um clássico, era muito bem ilustrado com desenhos do próprio Noguchi.

[40] H. Noguchi, "Additional studies on the presence of Spirochaeta pallida in general paralysis and tabes dorsalis". *Journal of Cutaneous Diseases*, 1913, 31: 543-49.

[41] Segundo Eckstein (1931, p. 278), o governo ofereceu-lhe um laboratório e um bom salário para que ficasse.

[42] Hideyo Noguchi, "Cultivation, morphology, virulence and biological properties of Leptospira icteroides. *J. Exper. Med.*, 1919, 30: 13-29.

[43] "É a Pfeiffer que devemos a descoberta das bacteriolisinas. Ao estudar com Issaeff o que acontecia com os vibriões coléricos injetados na cavidade peritonial de animais em estado de imunidade anticolérica, viu que se transformavam em grânulos. Constatou em seguida que o mesmo fenômeno se produzia na cavidade peritonial de um animal normal, quando se injetava ao mesmo tempo que os vibriões certa quantidade de soro anticolérico. As diversas fases dessa transformação, à qual se deu o nome de *fenômeno de Pfeiffer*, podem ser seguidas facilmente sob o microscópio. ... Pfeiffer encontrou as mesmas substâncias capazes de dissolver os vibriões no sangue de indivíduos que tinham sofrido um ataque de cólera. Em contrapartida, um soro normal não apresenta nunca uma ação análoga, mesmo quando empregado com concentrações muito elevadas." (Kolle e Hetsch, 1918, vol. 1, p. 133).

[44] Hideyo Noguchi, "Mosquitoes in relation to yellow fever". *J. Exper. Med.*, 1919, 30: 401-410.

[45] Sobre a epidemia no México e o uso da vacina de Noguchi ver Armando Solorzano, "The Rockefeller Foundation in Revolutionary Mexico. Yellow Fever in Yucatan and Veracruz". In Cueto (org.), 1994, pp. 52-71.

[46] Técnica em que o objeto recebe feixes luminosos fortemente inclinados em relação ao eixo óptico do microscópio, aparecendo, ao observador, brilhante em um campo escuro.

[47] Aristides Agramonte: "Some observations on yellow fever prophylaxis". In *Proceedings of the International Conference on Health Problems in Tropical America*, 1924, Boston: United Fruit Co., 1924.

[48] M. Theiler e A. W. Sellards, "The relationship of L. Icterohaemorrhagiae and L. Icteroides", *The American Journal of Tropical Medicine* 6 (1926): 383-402. Apud Plesset, p. 242

[49] Filho de um grande cientista sul-africano, o veterinário Arnold Theiler, Max Theiler nasceu em Pretória, em 1899, e faleceu em Connecticut, em 1972. Fez estudos de aperfeiçoamento em Londres e ingressou na Harvard Medical School, transferindo-se para o Instituto da Rockefeller em 1930. Lá permaneceu por 34 anos realizando pesquisas fundamentais sobre a febre amarela, sobre a doença de Weil e o dengue. Estudou também a poliomielite, identificando uma doença similar em camundongos, chamada doença de Theiler (Dubb, 1999, pp. 20-1).

[50] Entre 1916 e 1919, a renda arrecada dobrou (de 362:204$290 para 610:176$697). De 1919 a 1920, aumentou em 151:822$063, e em apenas 3:368$190 entre este ano e 1921. Por sua vez, as despesas com pagamento de pessoal e material, custeadas pela renda própria, aumentaram continuamente: em 1920 totalizavam 649:547$838, mais 131:476$029 correspondentes à percentagem dos descobridores de produtos patenteados; no ano seguinte, 750:464$000, mais a percentagem de 128:087$727. Houve, assim, déficits de 113:435$888, em 1921, e de 117:611$400 em 1923, quando a despesa foi de 662:064$000, mais 77:979$535 aos descobridores e ainda 2:082$000 de selos sanitários. Neste último ano, a renda líquida caiu 158:656$912 em relação a 1922, devido à retração dos mercados consumidores, sobretudo Rio Grande do Sul, Uruguai e Argentina, onde as lutas políticas e a forte crise industrial restringiram a procura das vacinas de uso veterinário. Entre 1924 e 1925, as despesas correntes aumentaram em 221:989$755, absorvendo toda a renda do instituto. No ano seguinte, elevaram-se para 774:439$000, mais 127:217$700 pagos aos descobridores e também como gratificação a funcionários. Em 1928, a maior arrecadação do instituto ainda foi insatisfatória. No ano seguinte, despencou com a inadimplência generalizada que marccou o início da crise econômica mundial.

[51] Exposição feita pelos funcionários técnicos do Instituto Oswaldo Cruz ao Exmo Sr. Ministro do Interior e Justiça e aos homens públicos do pais. Rio de Janeiro: Empreza Graphica Editora Paulo Pongetti & C., 1925, 7 pp.

[52] Caiu de 2.460:168$00 para 1.872:812$000. Instituto Oswaldo Cruz. *Relatório de Atividades 1931*, p.4. Fundo IOC, Seção Serviço de Administração, Série Administração Geral, Caixa 26, Maço 6**.**

[53] Fundo IOC, Seção Serviço de Administração, Série Administração Geral, Caixa 26, Maço 5.

[54] As vendas a particulares foram abolidas de vez pela diretoria do instituto em 1949, visto que não compensava manter uma estrutura para esta finalidade diante dos poucos recursos que gerava.

[55] Ofício nº 068/84, de 14.02.1944 (Fundo Presidência, Caixa 181, Maço 7). No dia 06.07.1944, o *Diário da Noite* trazia a manchete “Descoberta em Manguinhos a cura da gripe”. No dia seguinte, o *Diário Carioca* previa a difusão da vacina pelo mundo inteiro.

[56] As experiências com a bouba — também chamada *Framboesia tropica* — foram feitas por Marques da Cunha e Nery Guimarães, que visitaram as zonas endêmicas do estado do Rio, trazendo vários doentes para o Hospital Evandro Chagas. Os resultados publicados nas *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, em março de 1944, foram os primeiros no mundo sobre o tratamento da doença pela penicilina. Em 1945, Guimarães assumiu a chefia de um Posto de Estudos sobre a Bouba em Rio Bonito, depois em Araruama. Mais de mil boubáticos foram tratados pelo sistema de albergagem. O trabalho de vigilância perdurou até 1955, obtendo-se total controle da enfermidade na região de Maricá, Saquarema, Rio Bonito, Araruama, São Pedro da Aldeia e Silva Jardim.

[57] O decreto-lei n.º 8686, de 16.01.1946, determinou a anexação do IOC à Universidade do Brasil. A revogação da medida ocorreu em 16.03, por meio do decreto-lei n.º 9077, que também estabeleceu o vínculo direto entre o instituto e o Ministério da Educação e Saúde.

[58] Os cientistas que assinam o memorial foram Lauro Travassos, chefe da Divisão de Zoologia Médica; Souza Araújo, chefe da Divisão de Microbiologia e Imunologia; Otávio de Oliveira, chefe da Divisão de Higiene; Arêa Leão, chefe da Seção de Micologia; Genésio Pacheco, chefe da Seção de Bacteriologia; Teixeira de Freitas, chefe da Seção de Helmintologia; Gilberto Vilela, chefe da Seção de Química; Osvaldo Peckolt, chefe da Seção de Ensaios Biológicos e Controle; Laerte de Andrade, chefe da Seção de Bioclimatologia; Tito Arcoverde de Albuquerque Cavalcanti, chefe da Seção de Nutrição; e Fernando Ubatuba, chefe da Seção de Endocrinologia. E mais: Oscar Dutra e Silva, Henrique Penna, José Fonseca da Cunha, Amadeu Cury, Gobert Costa, Arlete Ubatuba, Rubem do Nascimento, Pimenta de Melo, Adolfo da Rocha Furtado, Mazao Goto, Alcindo Pinto Figueiredo, Eitel Duarte, Laura Tavares de Queiroga, Antônio Augusto Xavier, José Joaquim Rodrigues Bastos, Metelo Neto, Maria Izabel de Melo, Humberto Teixeira Cardoso, Rocha Lagoa, Rita Cardoso, Madureira Pará, Miguel Osório de Almeida, Augusto Perissê, Moacir de Andrade, Yderzio Luiz Viana, Haity Moussatchil, Mary Wadell, Hugo Laemert, Oswaldo Cruz Filho, Murilo Cardoso Fontes, Augusto José Lisboa de Nina Ferreira e Maria de Lourdes Santos. Oswaldo Cruz Filho e Cardoso Fontes retiraram posteriormente os seus nomes. (ver *Diário do Congresso Nacional*, 25.06.52; *O Radical*, 03.12.52; *Correio da Manhã*, 22.02.52 e 31.05.53).

[59] As contratações figuravam em oito portarias (nºs. 46 a 53), publicadas no *Diário Oficial* de 15.04.1952, às pp. 6.048-50. Para dar cabo da epidemia, Manguinhos estava importando vacinas da Colômbia, cujo laboratório fora recentemente reorganizado com a ajuda de um técnico do Instituto, Henrique Penna. Além disso, Olímpio conseguiu CR$ 100 mil do SNFA para a fabricação da vacina.

[60] Segundo o *Correio da Manhã* (31.05.1953), Aragão contratara apenas 13 técnicos pela verba de serviços e encargos. As novas atividades relacionadas por Fonseca Filho eram: Serviço Geral de Aparelhos, Oficina de Mecânica de Precisão, Serviço de Microfilmagem, Laboratório de Microquímica, Laboratório de Eletrônica e Eletromicroscopia, Laboratório de Entomologia Geral e Laboratório de Endocrinologia. Quanto aos cursos, foram listados: Química Orgânica; Bioquímica; Anatomia Patológica; Entomologia Geral; Hematologia; Eletrônica e Eletromicroscopia; Fotomicrografia e Fotografia Científica; Hidrobiologia; Matemática aplicada à Química e à Biologia; e um curso sobre Tecnologia Alemã, entre outros. As unidades supostamente criadas foram: “Prosseguimento de estudos relativos a grandes endemias”, “Desenvolvimento de estudos das moléstias produzidas por vírus”; “Investigações científicas referentes à lepra”; “Pesquisas sobre nutrição, higiene do trabalho e outros encargos”; “Pesquisas puras e aplicadas relacionadas com as plantas medicinais brasileiras”; “Pesquisas sobre penicilina e outros antibióticos” e “Estudos e pesquisas sobre a febre amarela e preparo da vacina antiamarílica”. Posteriormente, consultado pelo senador Domingos Velasco, Olympio da Fonseca negou a existência destas seções, mas o periódico *O Radical* (14.03.1953) reproduziu portaria assinada por ele determinando a contratação de funcionários para a seção “Prosseguimento de estudos relativos a grandes endemias”.

[61] Fato relatado por Fonseca da Cunha, em entrevista à Casa de Oswaldo Cruz (8ª entrevista, 03.03.88). Tomou conhecimento do comentário de Vargas por intermédio da dr.ª Laura Queiroga, que era amiga de Balbino.

[62] Em circular enviada aos técnicos do IOC, Paulino de Mello Fontes, chefe da Seção de Administração do instituto, informa que a comissão estava aberta às sugestões dos pesquisadores. Ela já teria adotado alguns “princípios básicos”: “a concessão [ao instituto] de ampla autonomia técnica, científica, didática, administrativa e financeira” e a “proposta ao governo para que não [fossem] restringidas ou limitadas as atribuições e atividades [do] instituto...” Ofício-circular enviado pelo sr. Paulino de Mello Fontes aos técnicos do IOC, em 15.01.1953. Ofício-circular. Nº 83. Pasta: Correspondência recebida e enviada - IOC/1950-1953 - III.

[63] Fonseca da Cunha (8ª entrevista, 03.03.1988). Em depoimento à Casa de Oswaldo Cruz (3ª entrevista, 1986), Francisco Laranja explicou que a vontade de Vargas era o retorno de Aragão ao cargo de diretor. Como este se negou a aceitar a incumbência, foi-lhe solicitada a lista com os três nomes. Após consulta de Miguel Couto a pesquisadores, o nome de Laranja teria surgido como o menos problemático, por sua não vinculação ao instituto.

2
Fundação Rockefeller

A Fundação Rockefeller foi criada em maio de 1913, em Nova York, por um poderoso grupo econômico dos Estados Unidos, constituído a partir da Standard Oil, em aliança com a Igreja batista. Começou a desenvolver ações em educação e saúde no Sul dos Estados Unidos. Por intermédio da International Health Commission, criada em 1913 também, abriu frentes na América Latina, Europa, Ásia e África.[1]

Muitos autores vêem esta filantropia multinacional como mera fachada a esconder os verdadeiros objetivos da instituição: trabalhar em proveito dos lucros das empresas extrativas e agro-pecuárias dos Estados Unidos e expandir sua supremacia política e ideológica no âmbito do imperialismo mundial. Estudos históricos mais recentes vêm suplantando este molde simplista, que superestimava as motivações econômicas imediatas como chave explicativa das práticas e objetivos da Rockefeller. Deixam assim de tratar as relações entre ela e as instituições brasileiras, e entre os especialistas norte-americanos e os 'nativos' como relação de mão única. A matriz economicista tinha como corolário a suposição de que os primeiros eram o pólo ativo da dominação e detinham total supremacia técnica, científica e organizacional; ao passo que os últimos não passavam de objeto passivo das maquiavélicas ações do imperialismo ianque e das iluminadas realizações de seus epidemiologistas e cientistas.

As primeiras ações sanitárias da Rockefeller visaram à erradicação da ancilostomose no Sul dos Estados Unidos. A doença foi escolhida por uma razão econômica — abatia o rendimento da força de trabalho — e também por ser um mal cujo agente era visível a olho nu, e passível de ser exterminado por meios aparentemente seguros. O dr. Victor Heiser, que ingressou na instituição em 1914, conta que, ao fim de vários anos de patrocínio à pesquisa e ao ensino, e desejando ações menos teóricas, o milionário John D. Rockefeller reuniu um seleto grupo de médicos e sanitaristas e lhes perguntou:

> Há alguma doença que ataque grande número de pessoas, e da qual possam os senhores dizer: "Eu a conheço, e posso curá-la, não em cinqüenta, nem mesmo em oitenta por cento — mas em cem por cento dos casos"? Além disso, há de ser uma doença evitável por meio simples. Uma doença cuja causa possa ser vista — não por meio de indecisas bactérias microscópicas, mas uma coisa visível a olho nu. Se podem me indicar uma doença assim, não precisarão fazer discursos, declamando vagas generalidades sobre a saúde pública, mas terão alguma coisa concreta, que as massas possam compreender, e a respeito da qual seja possível convencê-las por demonstrações em larga escala (Hesier, pp. 248-9).

A resposta teria sido dada por Charles W. Stiles e Bailey K. Ashford, que desenvolviam um programa de estudo e profilaxia da ancilostomose em Porto Rico. Em dezembro de 1898, oito meses após a declaração de guerra contra a Espanha, os Estados Unidos tomaram posse daquela colônia espanhola e a incorporaram a seu território em março de 1917. Estudando

Imagem de abertura: Grupo de funcionários do Serviço de Febre Amarela organizado pela Fundação Rockefeller. Rio de Janeiro, maio de 1934.
Foto: Voltaire de Alva
Rockefeller Archive Center

os motivos que tornavam anêmicos os habitantes de um distrito da ilha, o dr. Ashford, do Serviço Médico Naval, encontrou os ovos e depois os vermes do ancilóstomo. Levou espécimes para serem examinados pelo dr. Charles W. Stiles, que se dedicava, também, ao estudo desta doença amplamente disseminada entre os trabalhadores das plantações e fábricas de fiação de algodão no Sul dos Estados Unidos. Stiles identificou o verme como uma nova variedade de ancilóstomo, a que deu o nome de *Necator americanus*. Mais tarde, descobriu-se que esta variedade fora trazida da África com o tráfico de escravos. O estudo do verme passou, inclusive, a auxiliar o estudo das migrações humanas. Como Pata Choca, personagem do romance *Cazuza*, de Viriato Correia (1938), suas vítimas têm a estranha compulsão de comer terra, o que se atribui à busca instintiva do ferro, um dos remédios da anemia.

Rockefeller investiu um milhão de dólares no controle da doença no Sul dos Estados Unidos, delegando o empreendimento a uma comissão chefiada por Wickliffe Rose, professor de filosofia na Universidade de Tennessee. John H. Ferrel coordenou a campanha educativa na Carolina do Norte, visando a incentivar a construção de latrinas e o uso de calçados, paralelamente à disseminação de postos onde se faziam exames e se distribuía o vermífugo timol, gratuitamente. O programa teve tanto sucesso que aquela comissão se transformou na Comissão Sanitária Internacional.

Em fevereiro de 1916, Ashford, Ferrell e Richard M. Pearce, professor e pesquisador da Universidade da Pennsylvania, viajaram ao Brasil com o objetivo de estudar suas endemias, suas instituições científicas e médico-hospitalares e, principalmente, convencer o governo a executar a profilaxia da ancilostomíase com o auxílio da instituição norte-americana, que já desenvolvia esse programa nas Antilhas e Filipinas.

Segundo Lowy (1998-9, p. 649) os especialistas da Rockefeller logo perceberam que a eliminação do ancilóstomo era uma meta ilusória no Brasil, pois não seria possível aplicar em regiões subdesenvolvidas métodos que funcionavam nos Estados Unidos. Outros estudos mostram que a realidade econômica e social do Sul dos Estados Unidos não era muito diferente daquela vigente nas regiões que Lowy qualifica de subdesenvolvidas. É provável que a retirada dessa frente tenha a ver, em certa medida, com a densidade do campo médico brasileiro e a resistência dos sanitaristas 'nativos' que, por uma dinâmica própria, já estavam voltados para o combate a esta e outras endemias rurais.

O alvo prioritário da Fundação Rockfeller no Brasil passou, então, a ser a febre amarela. O programa de combate a essa doença começou a ser delineado em 14 de julho de 1914, num encontro do diretor geral da fundação, Wickliffe Rose, com o general William C. Gorgas, *surgeon general* do Exército norte-americano, já consagrado como o "conquistador da febre amarela em Havana e no Panamá". Rose fizera uma viagem ao Oriente para colher dados que fundamentassem o programa de ação da International Health Commission. Percebera que as autoridades médicas britânicas e asiáticas estavam muito preocupadas com a possibilidade de que a febre amarela invadisse o Extremo Oriente após a abertura do canal do Panamá, que seria inaugurado somente em 15 de agosto de 1914 (Manson, 1903, pp. 60-100). A Ásia tropical se mantivera livre da doença, mas reunia todas as condições para uma epidemia se fosse conectada às regiões infectadas do Caribe (Cueto, 1991, p. 2).

Na mencionada reunião, Gorgas convenceu Rose de que a erradicação da febre amarela poderia ser o primeiro empreendimento mundial bem-sucedido da Fundação Rockefeller. A doença poderia ser eliminada da face da Terra em pouco tempo e a um custo razoável. Rose consultou também Henry R. Carter e Joseph H. White, médicos do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, antes de apresentar, em agosto de 1914, o plano intitulado "*Yellow Fever: Feasibility of its Eradication*". A teoria dos centros ou focos-chave, que era a base desse plano, iria nortear os trabalhos da Rockefeller contra a febre amarela, no Brasil e em outros países, até 1932, quando este paradigma, já em crise, entrou definitivamente em colapso, por razões que discutiremos adiante.

Segundo os defensores daquela teoria, era viável erradicar a doença, eliminando-se os locais onde procriava o *Aedes*

aegypti, considerado o único vetor da febre amarela. O trabalho precisava ser feito apenas em alguns centros endêmicos, que constituíam

> as sementeiras sem as quais não pode haver epidemias. Se elas forem destruídas, a doença desaparecerá de todos os outros lugares. Felizmente, essas sementeiras são em pequeno número. Uma aglomeração humana só oferece condições endêmicas se possuir quantidade anormalmente elevada de negociantes ou turistas não imunes. Isso porque é necessário um suprimento constante de material não imune para manter a infecção do mosquito. O mosquito adquire a infecção unicamente de pessoas infectadas, e vive o suficiente para transportar tal infecção por apenas trinta a 180 dias. Em grandes cidades, o suprimento necessário de materiais não imunes mantém-se elevado pelo nascimento de grande número de crianças e pela chegada de visitantes. Existem atualmente apenas cinco ou seis focos endêmicos, e estes são os únicos que necessitam de atenção.[2]

Nesses focos, a campanha visaria apenas às larvas dos *Aedes aegypti*, que só se reproduziam nas proximidades das habitações humanas. Os estrategistas da campanha julgavam ainda que não era necessário eliminar completamente o mosquito. Bastaria reduzir o índice de infestação a um patamar igual ou inferior a cinco — isto é, as larvas do *Aedes aegypti* seriam encontrados em, no máximo, 5% das casas visitadas. A febre amarela se extinguiria, então, espontaneamente, tanto na aglomeração urbana expurgada como nas áreas menos povoadas do interior. “Este último ponto era importante, porque os especialistas da Rockefeller acreditavam que não era possível realizar trabalhos sanitários no interior devido à pobreza, à ignorância e ao estado lastimoso de seus habitantes” (Lowy, 1998-9, p. 653).

A eclosão da Primeira Guerra Mundial obrigou Rockefeller a adiar a execução do plano proposto por Rose. Decorreram dois anos até que uma comissão chefiada por William Gorgas iniciasse a identificação mais precisa dos focos-chave no continente. Em 14 de junho de 1916, Gorgas, Henry R. Carter, Juan Guiteras, W. D. Wrightson e os majores T. C. Lyster e E. R. Whitmore embarcaram em Nova York rumo ao Equador, visitando, em seguida, o Peru, a Colômbia e a Venezuela. Em outubro, a comissão fez outra viagem para estudar a situação das Antilhas, da costa oriental do Brasil e da costa ocidental da África. Gorgas e sua equipe refizeram, então, a viagem realizada uma década antes por Oswaldo Cruz, visitando os principais portos situados entre o Rio de Janeiro e o Pará.[3]

Lembramos que, em fevereiro de 1916, já havia estado no Brasil aquela outra comissão integrada por Pearce, Ashford e Ferrell, para convencer o governo brasileiro a combater a ancilostomíase.

O plano elaborado pela comissão de Gorgas abrangia quatro pontos: eliminar a febre amarela em Guayaquil, capital do Equador, considerada a principal sementeira da infecção na América do Sul, e um de seus mais antigos redutos; manter sob observação a costa oriental do Brasil e o litoral sul do mar do Caribe; estender a investigação ao México e à África ocidental, regiões consideradas suspeitas e, por último, desenvolver intensos trabalhos de controle em qualquer centro chave que viesse a ser identificado.[4]

Em 23 de janeiro de 1917, o International Health Board da Fundação Rockefeller nomeou Gorgas diretor da campanha de erradicação da febre amarela, externando, na ocasião, a esperança de que coubesse a ele a glória de escrever o último capítulo na história daquela doença. A campanha teria começado imediatamente, se o ingresso dos Estados Unidos na guerra não houvesse obrigado Gorgas a se dedicar às suas obrigações como *surgeon general* do Exército, até aposentar-se, em 1918.

Naquele ano, a Rockefeller enviou a Guayaquil outra comissão, com a incumbência de investigar aspectos ainda obscuros da febre amarela, concernentes, sobretudo, à etiologia e ao diagnóstico.[5] Arthur I. Kendall, Mario G. Lebredo, Charles A. Elliot e Herman E. Redenbaugh permaneceram naquela cidade de julho a setembro de 1918. O bacteriologista Hideyo Noguchi ficou até o fim de outubro, anunciando, então, a possível descoberta do agente etiológico da febre amarela: no sangue de seis de 27 doentes que examinara, havia identificado um espiroqueta que produzia em porquinhos-da-índia as lesões características da doença.[6] Noguchi desenvolveu em seguida

uma vacina e um soro que não chegaram a constituir medidas profiláticas e curativas prioritárias, mas que foram amplamente utilizados em diversos países sul-americanos, inclusive no Brasil, até a derrocada de sua teoria, em 1928, em circunstâncias que analisaremos adiante.

Quando finalmente começou a campanha em Guayaquil, em 25 de novembro de 1918, todos os aspectos biomédicos da febre amarela "pareciam estar cientificamente equacionados" (Cueto, 1991, pp. 2-3). Sob a direção de M. E. Connor, 125 homens repartidos em 25 esquadrões atacaram os locais de procriação do *Aedes aegypti*, impedindo o acesso do mosquito. Os reservatórios de água eram tampados e neles se depositavam peixes que se alimentavam de larvas; inspeções domiciliares rigorosas davam cabo das larvas existentes nas cisternas e outros recipientes. O resultado foi considerado "espetacular" (Sawyer, 1937, pp. 40-1). Nos últimos oito anos tinha havido 259 casos anuais, em média. Em 1918, esse número ascendera a 460. Em maio de 1919, seis meses após o inicio da campanha, foi registrado o último caso. Nos 17 anos seguintes, não seria identificado nenhum outro no Equador.[7] Os princípios estabelecidos pela Yellow Fever Commission pareciam integralmente confirmados. Eliminando-se as condições para a procriação do vetor no foco principal, ele se extinguia e a febre amarela desaparecia espontaneamente das cidades e povoados circundantes.

O bacteriologista Hideyo Noguchi, autor da descoberta, na década de 1920, do agente etiológico da febre amarela, posteriormente julgada inexata. Antes disso, desenvolveu uma vacina e um soro, utilizados em diversos países sul-americanos, inclusive o Brasil, até 1928.
Coc/Fiocruz

A campanha no Brasil

A presença da Rockefeller no Brasil, durante a Primeira Guerra Mundial, coincidiu com a estruturação do chamado "movimento sanitarista", protagonizado por uma geração de médicos calejada nas campanhas sanitárias ou expedições científicas promovidas por Oswaldo Cruz entre 1903 e 1913. Sob a liderança de Carlos Chagas, seu sucessor na direção do Instituto de Manguinhos, e de Belisário Pena, incansável propagandista do saneamento rural, esses médicos mobilizaram-se contra a inconsistente política de saúde das oligarquias, reivindicando a modernização e centralização dos serviços sanitários, e uma política voltada não só para as doenças de base urbana mas também para a prevenção e o controle das endemias rurais.

Em fins de 1918, a gripe espanhola causou 18.000 mortes no Rio de Janeiro, e trinta mil em todo o país. A crise desencadeada por essa pandemia pôs a nu a indigência dos serviços sanitários do governo e catalisou a arregimentação da corporação médica e da opinião pública contra o descaso das oligarquias com a saúde da população.

A sucessão presidencial, em fins daquele ano, polarizou-se em torno das candidaturas de Rui Barbosa e Epitácio Pessoa. Venceu o último, com uma plataforma de governo que contemplava a reforma sanitária e o combate às endemias rurais. Em julho de 1919, Epitácio Pessoa entregou a direção dos serviços de saúde a Carlos Chagas e, em seguida, enviou ao Congresso mensagem tratando das principais reivindicações do movimento sanitarista. Em janeiro de 1920, foi criado o Departamento Nacional de Saúde Pública, que sofreu sucessivas alterações até ganhar sua forma definitiva, já no governo de Artur Bernardes.[8]

À frente do DNSP, até 1926, Carlos Chagas estabeleceu diversos acordos de cooperação com a Fundação Rockefeller, envolvendo não apenas a febre amarela mas também a ancilostomíase, a malária e o ensino da medicina e enfermagem. Como mostrou Nara Britto 1995, a figura já mítica de Oswaldo Cruz, falecido em 11 de fevereiro de 1917, foi uma força muito

Resumo das atividades da Comissão de Febre Amarela, indicando localidades do estado da Bahia onde a comissão atuou. Década de 1920.
Coc/Fiocruz

importante para a coesão dos médicos engajados no movimento sanitarista e para a arregimentação dos aliados que viabilizaram o salto de qualidade na instituição da saúde pública brasileira. E o pedestal que sustentava o Oswaldo Cruz mítico era a luta vitoriosa contra a febre amarela no Rio de Janeiro, em 1903-07. Houve, assim, fortes reações nacionalistas à intenção da Rockefeller de assenhorear-se de um campo em que os sanitaristas brasileiros julgavam possuir comprovada *expertise*. Já em fins de 1916, quando Gorgas visitou o Brasil, Plácido Barbosa, um dos principais auxiliares de Oswaldo Cruz na saúde pública, advertiu que o ingresso da fundação norte-americana constituía a guarda avançada de outras formas de dominação imperialista.[9]

O conflito cristalizou-se numa divergência fundamental, a propósito da forma de ataque ao vetor da febre amarela. Os "mata-mosquitos" de Oswaldo Cruz haviam levado a bom termo o combate à febre amarela no Rio de Janeiro e em Belém (1909), privilegiando as fumigações nos prédios com o objetivo de eliminar os mosquitos adultos. Os médicos da Rockefeller consideravam esse método caro e ineficiente. Julgavam que era mais eficaz e barato atacar o mosquito no início de seu ciclo de vida, na forma larvária, antes que pudesse depositar ovos e infectar seres humanos.

O que estava em jogo não era apenas um choque de ortodoxias. Segundo Stevens, as fumigações cumpriam função política importante para os sanitaristas brasileiros: sua espetaculosidade facilitava a conquista de apoio dos caciques políticos e do público. "O sucesso das fumigações como medida destinada não só a eliminar a febre amarela como a acalmar moradores irritados com *Aedes aegypti* famintos de sangue reforçava os elos entre faculdades médicas, o patronato público e os caciques políticos locais, assegurando o uso continuado destas medidas, especialmente durante os ciclos eleitorais." Stevens (1994, pp. 29-30) afirma, ainda, que esses grupos receavam que uma estratégia diferente, com a qual as populações urbanas não estavam acostumadas, pudesse provocar revoltas como a suscitada pela imposição da vacina antivariólica.

Aspecto de casas "infectadas", que eram cobertas com telas de algodão, antes de se introduzir o gás à base de enxofre, para matar os mosquitos em sua fase alada. Os trabalhos de "expurgo", base da campanha de Oswaldo Cruz em 1903-1907 no Rio de Janeiro e em Belém, foram repudiados pela Fundação Rockefeller, que defendia exclusivamente o combate às larvas. Os expurgos voltaram a ser praticados na epidemia de 1928-1929, usando-se a nebulização com Flit e outros inseticidas em substituição ao enxofre. 1922.
Rockefeller Archive Center

Para os médicos da Rockefeller,[10] as autoridades brasileiras usavam as fumigações como "jogo de cena", para esconder deficiências que eram endêmicas em todos os níveis da administração pública. Hostilizavam as ações antilarvárias por não se prestarem ao exibicionismo e por implicarem grau elevado de intervenção na rotina dos habitantes. Por ser mais difícil a implementação dessas ações em cidades como Rio de Janeiro e Salvador, a Fundação Rockefeller preferiu iniciar a demonstração da superioridade de seus métodos nas cidades menores do Nordeste, mas tendo em mira, desde o início, um programa unificado em escala nacional.

Por outro lado, o combate às larvas nessas cidades menos 'modernas', onde as canalizações de água e esgotos eram precárias ou inexistentes, tinha implicações mais sérias, pois requeria intervenção mais drástica nos sistemas domésticos de armazenamento de água, constituídos principalmente de jarras, moringas e outros recipientes de barro. Além disso, componente importante da campanha era a colocação de peixes larvófagos ou de uma camada de óleo nos depósitos de água, o que despertaria fortes reações de parte dos clínicos, não tanto por identificação com os interesses políticos locais e sim por razões de ordem médica, por sinal bastante compreensíveis.

Foto produzida por médicos da Fundação Rockefeller em visita ao estado da Paraíba, integrante de uma série de imagens que, ao longo dos anos de 1920, cumpriam a função de documentar as condições sanitárias e de saúde das populações brasileiras, tanto rurais quanto urbanas Sempre acompanhadas por descrições minuciosas, eram muitas vezes utilizadas nos chamados *surveys*, instrumentos de trabalho da Rockefeller, cuja função principal consistia em produzir um detalhado levantamento da região ou cidade objeto de interesse para possível intervenção da fundação. Possui originalmente a seguinte legenda: "Uma maneira importante de auxiliar os trabalhos de distribuição de água para as casas são as conexões entre diversos chafarizes. As estações públicas de abastecimento estão localizadas em vários pontos da cidade. Em uma cidade da Paraíba existem mais de 25 destes depósitos, distribuídos de acordo com a demanda da vizinhança. O serviço funciona regularmente pela manhã e irregularmente à tarde. A água destas estações custa vinte réis por lata ou barril de cinco galões (...). Nas casas menores duas latas suprem as necessidades de uma família por um dia, perfazendo uma despesa insignificante. Uma boa quantidade desta água é transportada pela população sem qualquer desperdício".
Rockefeller Archive Center

Para os médicos da Rockefeller, a fotografia tornava possível a descrição visual de um inventário dos hábitos e das condições de vida da população. Ao longo de suas viagens pelo país, foram colhidas imagens como esta, que retrata as formas de armazenamento e saneamento de água encontradas nas residências de cidades paraibanas. Ao centro, um jarro muito utilizado na Paraíba para armazenamento de água. À direita, um pequeno utensílio destinado à proteção de vasos com flores e, à esquerda, um tipo de reservatório pequeno, também muito comum na região.
Rockefeller Archive Center

Um dos cinco postos de peixes instalados na cidade de Recife. Na foto vê-se um tanque que contém peixes a serem distribuídos aos habitantes possuidores de reservatórios de água passíveis de proteção contra o *Estegomya* através de peixes larvívoros. Recife, PE, março de 1930.
Foto: E. R. Richard
Rockefeller Archive Center

Stevens pesquisou a documentação de L. W. Hackett, chefe das primeiras operações no Brasil. Um dos primeiros alunos do curso de formação de administradores em saúde pública ministrado em Harvard, atuara na Guatemala, em Honduras e no Panamá. Ao chegar ao Brasil, não demorou a perceber que o país requeria tática "mais sutil" do que a empregada nas 'republiquetas' centro-americanas. Chegou a escrever que se devia tirar proveito das dissidências intra-oligárquicas para suplantar a influência dos herdeiros de Oswaldo Cruz e impor uma campanha coesa e coordenada de âmbito nacional, num país fragmentado por unidades federativas que não interagiam para enfrentar seus problemas de saúde pública (ibidem, p. 28-9).

No verão de 1923, os surtos de febre amarela no Nordeste agravaram-se. Foram então formalizados os entendimentos que o governo vinha mantendo com a Fundação Rockefeller desde 1916. A reforma recém-instituída deu às autoridades federais maior capacidade de intervir nas questões sanitárias que eram de responsabilidade dos estados. O decreto nº 16.000, de 31 de dezembro de 1923, delegou à Junta Sanitária Internacional e ao Departamento Nacional de Saúde Pública a responsabilidade conjunta pela eliminação do *Aedes aegypti* nas cidades litorâneas do Norte do Brasil, cabendo a supervisão dos trabalhos a uma Comissão da Febre Amarela, composta por dois representantes de cada órgão e chefiada por um membro do último. A Fundação Rockefeller firmou acordos em separado com os governos da Bahia, Pernambuco, Alagoas, Paraíba, Rio Grande do Norte, Pará e outros estados, assumindo, de fato, o controle das operações, ainda que à custa de graves conflitos com os sanitaristas brasileiros que se achavam à frente das Comissões Sanitárias Federais criadas em 1919.

Em 26 de novembro de 1923, já extintas essas comissões, foi inaugurado o primeiro posto anti amarílico em Recife, sob a direção do major Lister. Dez outros postos foram criados nos principais portos compreendidos entre Manaus e Salvador, procedendo-se ao detalhado mapeamento de suas malhas urbanas. O combate às larvas do *Aedes aegypti* nessas cidades, sob a direção de A. W. Walcott, teve, a princípio, resultados muito positivos, e já em 1925, os postos começaram a ser desativados. "Nosso método de combate à febre amarela é muito simples" — declarava nesse ano Joseph H. White, diretor do programa anti amarílico da Rockefeller no Brasil. "Nós incorporamos a nosso campo de operação só os maiores centros de população e não dispensamos nenhuma atenção às pequenas cidades" (ibidem, p. 14).

A essa altura, porém, já eram visíveis os sinais de que a doença não se ajustava ao modelo dos focos-chave. Em 1920, os drs. Waldemar Antunes e Clóvis Correia, da Comissão Sanitária Federal recém-criada em Pernambuco, tinham diagnosticado um caso de febre amarela no interior daquele estado; "se não foi o primeiro, como julgaram aqueles médicos, foi um dos primeiros casos de febre amarela rural diagnosticados em nosso país" (Franco, 1969, p. 96). Sebastião Barroso, chefe do programa federal na Bahia, também observou casos provenientes de engenhos do interior e divulgou suas observações numa conferência em 1922 na Sociedade de Medicina da Bahia. Comparou a endemicidade da febre amarela a "uma grande ameba a arrastar-se sobre um território mais ou menos vasto"; àquela altura, achava-se "para os lados do município de Conquista, estendendo seus pseudópodos para Jaraguá, Taperoá e Canavieiras" (ibidem, p. 96-7).

Em 1923, Joseph White visitou as principais cidades entre os estados do Rio de Janeiro e Amazonas. Encontrou a febre amarela somente entre os portos da Bahia e do Ceará, e reiterou sua convicção de que a eliminação da doença nestes centros acarretaria a extinção automática dos focos interioranos. Os sanitaristas brasileiros não aceitavam esta teoria. Sua experiência lhes dizia que a febre amarela continuava a grassar em numerosas localidades rurais apesar dos êxitos anunciados pelos norte-americanos, que se limitavam a contabilizar casos 'típicos', via de regra em imigrantes recém-chegados às cidades litorâneas. Em brasileiros nativos, a doença se manifestava sob formas brandas ou atípicas, sobretudo em crianças que, se sobrevivessem, e a maioria sobrevivia, ficavam imunizadas.

Os conflitos de opinião e autoridade entre os sanitaristas brasileiros e norte-americanos foram mais drásticos em

Exposição Internacional comemorativa do Centenário da Independência do Brasil, realizada no Rio de Janeiro em setembro de 1922. À esquerda, o Palácio das Festas, que abrigou o estande da International Health Board, no detalhe, com a exibição de aspectos dos trabalhos desenvolvidos pela Comissão Rockefeller no país. Foto Lopes Rockefeller Archive Center

Salvador, baluarte da cultura médica nordestina. Em 1923, Sebastião Barroso pediu demissão do cargo de diretor do Serviço de Profilaxia Rural na Bahia, num ato público defronte à Sociedade Médica Baiana onde se fizeram ouvir eloqüentes discursos nacionalistas e sonoros apupos aos imperialistas americanos. Além de acusar a Rockefeller de exceder os limites de sua autoridade, assumindo o controle total do programa, criticou a introdução de peixes retirados de rios poluídos nos depósitos de água potável, as inspeções em residências particulares em horas impróprias e a prática de se oferecerem prêmios aos inspetores distritais, que se sentiam, assim, encorajados a falsificar relatórios (Stevens, 1994, p. 15; Franco, 1969, pp. 96-7).

Os primeiros resultados obtidos pela Rockefeller impressionaram. Em 1924, pela primeira vez em mais de meio século, não se registrou nenhum caso de febre amarela em Salvador. White previu que em breve estaria completamente erradicada a doença no Brasil, e que a Rockefeller poderia

concentrar seus esforços na África Ocidental, onde se estava verificando que a doença reinava endemicamente.[11]

Suas expectativas foram frustradas pela revolta militar que deu origem à Coluna Prestes. Travaram-se lutas sangrentas em diversos pontos do Brasil, inclusive nos sertões da Bahia. Em setembro de 1926, o governo federal enviou à região cerca de três mil homens recrutados em São Paulo. Os revolucionários recuaram e, em fevereiro de 1927, 620 sobreviventes da Coluna Prestes se renderam às autoridades bolivianas. As tropas legalistas não imunes que transitaram pelos focos no sertão trouxeram de volta a Salvador vários casos de febre amarela (ibidem pp. 18-9). O surto nesta cidade foi controlado, mas em março e abril de 1927 surgiram novos casos de febre amarela em Pernambuco e Sergipe (ibidem p. 105).

No começo de 1928, o dr. Michael Connor, que substituiu White como diretor das operações no Brasil, desceu o rio São Francisco para verificar, pessoalmente, os casos suspeitos de febre amarela e a presença de *Aedes aegypti,* que Peryassu encontrara a bordo dos vapores que singravam aquele rio. Connor investigava especificamente a origem de um surto relacionado à presença de soldados em Pirapora, em 1926. Supondo que a infecção teria viajado do litoral para o interior através de hospedeiros humanos e insetos vetores, concluiu que, para alcançar Pirapora, teria de ser transportada em vapores mais rápidos do que existentes no São Francisco. Excluiu, também, a possibilidade de que a doença houvesse sido transportada até Pirapora por viajantes, de cidade em cidade, pois nenhum dos lugares ribeirinhos possuía população ou imigrantes suficientes para manter um surto. Ele desapareceria espontaneamente depois de consumir seu escasso combustível de humanos não imunes.

Em carta a F. F. Russel, diretor de operações em Nova York, Connor admitiu que os especialistas da Rockefeller cometiam erros de diagnóstico: "a entidade clínica não se ajustava àquela que estávamos acostumados a ver em outras partes das Américas". Os norte-americanos tinham tido experiências prévias com "brancos ou quase brancos, mas nunca com negros em grandes números e nos quais a infecção parece assumir a forma atípica com freqüência muito maior".[12]

Segundo Stevens, tanto os sanitaristas norte-americanos como os brasileiros estavam muito preocupados com a movimentação maciça de imigrantes do interior para o litoral. Temiam que Salvador, com população de 350.000 habitantes e um fluxo anual de mais de cinqüenta mil retirantes, viesse a se tornar um centro endêmico capaz de infectar outras cidades brasileiras (Stevens, 1994, p. 24). Por outro lado, ninguém tinha consciência do perigo iminente que pairava sobre a capital federal. Supondo que a Rockefeller tivesse a situação sob controle, Carlos Chagas e seu sucessor, Clementino Fraga, haviam reduzido as ações contra o *Aedes aegypti* no Rio de Janeiro, interrompendo-as por completo em janeiro de 1928.[13]

Às vésperas da epidemia no Rio de Janeiro, Connor informou a Russel que a campanha estava numa encruzilhada. Julgava essencial coordenar as ações implementadas no Norte e no Sul do país, e expandir a escala de operações da Rockefeller de modo a englobar todas as comunidades com 2.500 habitantes ou mais, no território compreendido entre a capital federal e o vale do Amazonas. Já admitia que o ataque ao *Aedes aegypti* nas grandes cidades não era suficiente para erradicar a febre amarela no Brasil (ibidem, pp. 26-7).

Além de precisar convencer seus pares de que a teoria dos focos-chave fazia água, teria de enfrentar uma tradição médica solidamente estabelecida, para a qual a febre amarela constituía um de seus mais caros e bem-sucedidos domínios. A intromissão de estrangeiros nesse domínio, na cabeça urbana do país, era encarada como um atentado não apenas à soberania da nação mas aos lauréis mais resplandecentes da ciência brasileira.

A febre amarela regressa ao Rio de Janeiro

Em 23 de maio de 1928, foi diagnosticada a febre amarela num soldado recém-chegado do Norte. Já circulavam rumores sobre a presença da febre amarela na cidade. Os casos isolados evoluíram para uma epidemia de grandes proporções, que durou dois anos, e atingiu não apenas o Distrito Federal como outras 43 localidades do estado do Rio de Janeiro: segundo

Lintz e Parreiras (1930, pp. 25-8), houve 738 casos no Distrito Federal e 374 no estado do Rio, com coeficientes de letalidade de 59,0% e 47,3 %, respectivamente. A desmoralização da imagem do Brasil no exterior e a traição ao legado de Oswaldo Cruz tornaram-se temas dominantes na imprensa e no Congresso, e aí se martelava a idéia de que o sucesso ou fracasso das medidas a serem tomadas dependeria da maior ou menor fidelidade aos padrões estabelecidos por Oswaldo Cruz.

As forças da oposição atacavam o governo de Washington Luiz e, especialmente, seu diretor de saúde pública, Clementino Fraga, comparando sua competência com a do “saneador do Rio de Janeiro”. Um dos mais destacados líderes da oposição era João Batista Luzardo, médico gaúcho que havia organizado a campanha contra a peste bubônica em Uruguaiana no final da década de 1910, participara da revolução de 1923 e mantivera depois contatos com Prestes (FGV, 1984, p. 47).

Discretamente, Connor pressionava Fraga para que transferisse à Rockefeller o controle das operações no Rio de Janeiro, preparando-se já para esta contingência que julgava inevitável. O plano começou a fazer água quando a imprensa passou a direcionar suas críticas à própria Rockefeller (Stevens, 1994 p. 29). Os debates no Congresso e a ira dos nacionalistas exacerbam-se em julho de 1928, quando a Argentina e outros países decidiram restringir as relações comerciais com o Brasil até que a epidemia estivesse sob controle. Apesar de manter sob pressão crescente o diretor do Departamento Nacional de Saúde Pública, a oposição não admitia a intervenção da Rockefeller na capital. As circunstâncias não deixavam a Clementino Fraga outra saída senão tentar repetir o feito de Oswaldo Cruz, no plano das ações e da retórica.[14] Ao negociar novo contrato com a agência norte-americana, propôs a redução de sua autoridade: os sanitaristas brasileiros teriam autoridade igual à dos norte-americanos no programa contra a febre amarela e as fumigações feitas no Rio de Janeiro seriam levadas a outros estados. Segundo Connor, “a psicologia do funcionário brasileiro mediano no DNSP é tal que ele se sente superior a todo mundo no que concerne à febre amarela”. Em sua opinião, Fraga acreditava cada vez menos nas

Guerra ao Mosquito!

O principio basico da prevenção da febre amarella é não deixar dentro ou ao redor das casas nenhum deposito ou collecção d'agua parada e destampada onde o mosquito possa chegar para desovar.

As caixas d'agua, as caixas de lavagem das sentinas e quaesquer outros depositos d'agua, que se necessite conservar, deverão ter tampas que não deixem nenhuma fresta, as quaes devem sempre estar assentes nos seus logares.

As talhas, filtros, moringues, quartinhas devem tambem ser tampados, e uma vez por semana devem ser esvaziados e lavados esfregando-se o seu interior com uma vassourinha ou escova.

Nos vasos de flôres, a agua deve ser mudada o mais tardar todas as semanas e o interior delles esfregado e lavado; as garrafas vazias devem ser arrumadas com os gargalos para baixo ou horizontalmente e em logar coberto.

As tinas e barris devem estar bem tampados e uma vez por semana devem ser esvaziados, esfregados e lavados por dentro com uma vassourinha; quando vazios e sem tampa, elles serão guardados emborcados.

As latas velhas e os cacos de louça e vidro, e quaesquer outras vasilhas inuteis que possam reter a agua não devem ser conservadas nas casas ou nos jardins, hortas, quintaes, áreas ou pateos; elles devem ser removidos com o lixo, ou amassadas as latas e enterradas.

Os ralos devem ser conservados limpos, e uma vez por semana deve-se deitar nelles um pouco de kerozene ou creolina.

Os terreiros, áreas, porões e pateos devem ter o chão bem plano, para que não se formem poças d'agua; os poços, cisternas, lagos, repuxos, açudes, tanques e vallas, em que a agua seja necessaria ou não possa ser supprimida, devem estar povoados de peixes (vermelhos, barrigudinhos, piabas, lambarys) os quaes comem as larvas dos mosquitos e não os deixam nascer.

A's vezes, póde acontecer que um deposito ou collecção de agua necessaria não possa ser logo tampado, nem provido de peixes, nem supprimido; então, deita-se uma camada de kerozene na sua superficie e retira-se a agua pela parte inferior, por meio de uma torneira ou de um furo.

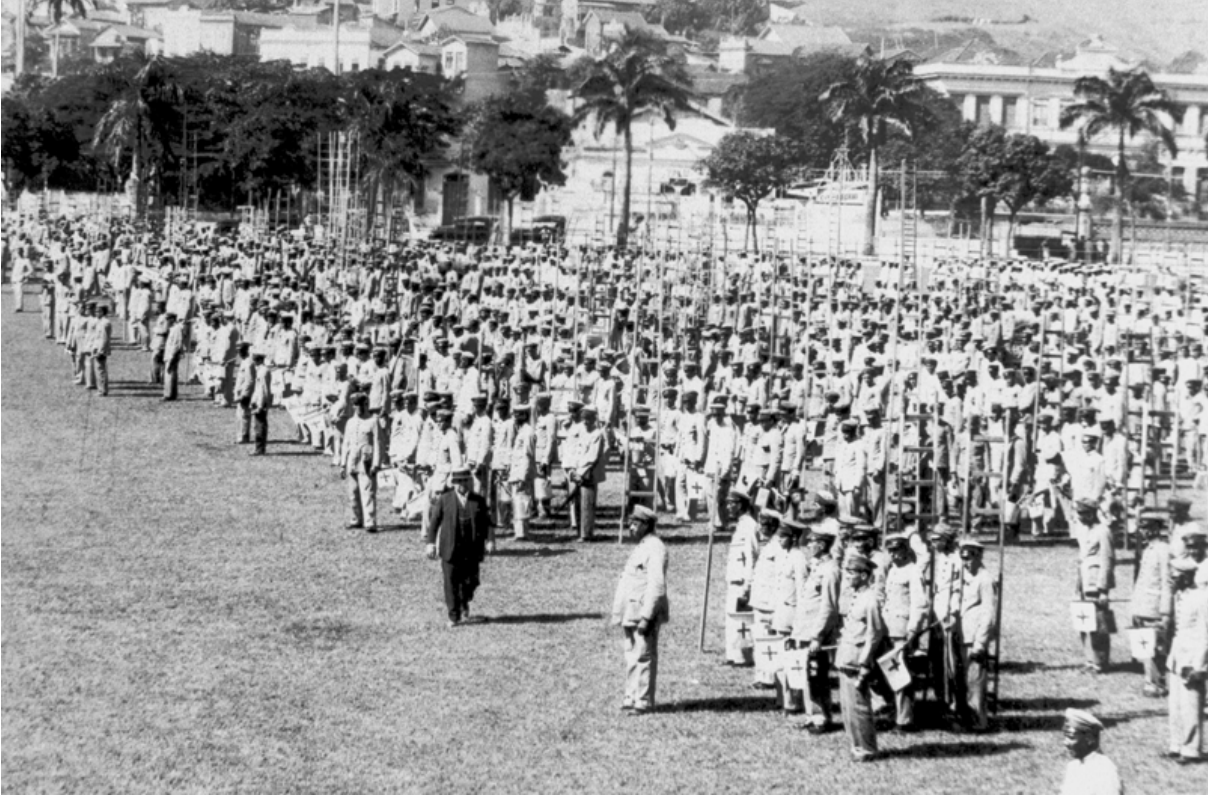
As plantas cujas folhas formarem um receptaculo para as aguas da chuva, podendo constituir-se num viveiro de mosquitos, deverão ser supprimidas nas proximidades das habitações.

As nossas gravuras demonstram como podem ser uteis as lições dadas pelo radio sobre o modo de se evitar a formação de larvas em latas velhas, nos ralos etc. Vê-se, numa d'ellas, a attenção com que a creança ouve as explicações do radio.

Noutra, vemos já o fructo produzido pela curiosidade no espirito infantil. Quatro creanças reunem-se em torno de uma lata velha, e a que ouviu os conselhos que o radio diffunde dá-se ares de sabio e examina se ha larvas na lata cheia dagua, dessas larvas que se devem temer e que se transformam no stegomia, de que se vê uma enorme ampliação na gravura superior, á direita.

A curiosidade infantil é um facto. Nesse particular, as creanças — mesmo quando sejam meninos — parecem-se com as mulheres... Essa curiosidade deve ser imitada por todos, não precisando, é claro, descer ao *exame* em que se entreteem as creanças que enfeitam esta pagina, mas para que redunde na procura de latas, vasos e recipientes outros, onde possa haver aguas estagnadas, que são viveiros de mosquitos.

Reportagem publicada em plena crise epidêmica pela qual passava a cidade do Rio de Janeiro. Com forte teor pedagógico, sugere formas de prevenção contra a reprodução do mosquito e aponta para a importância do papel reservado aos meios de comunicação da época — principalmente o rádio — no combate à febre amarela.
Revista da Semana, 22.06.1929

Concentração de mata-mosquitos arregimentados por Clementino Fraga, então diretor de Saúde Pública, no campo de São Cristóvão, em homenagem ao patrono Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 5 de agosto de 1930.
Academia Nacional de Medicina

Propaganda do Flit, mais um dispositivo no combate ao mosquito *Aedes aegypti*, o transmissor da febre amarela nas cidades. Publicada durante a grande epidemia que assolou a cidade do Rio de Janeiro.
Revista da Semana
15.09.1928

fumigações, mas se rendia "ao clamor dos cultores dos métodos de Oswaldo Cruz".[15]

Pelo novo acordo assinado em setembro de 1928, a Rockefeller admitia as fumigações como queria o DNSP, mas Fraga abdicava do inseticida sulfuroso usado por Oswaldo Cruz, optando por uma mistura de querosene, tetraclorido de carbono e píretro, a ser aplicada por meio de bombas de pulverização da DuPont. Um dos principais produtores dos petroquímicos utilizados nesta mistura era a Standard Oil, a mantenedora da Fundação Rockefeller, que fabricava também o Flit, um inseticida amplamente divulgado nos jornais e revistas da época, que haveria de se tornar um produto muito popular no Brasil.[16]

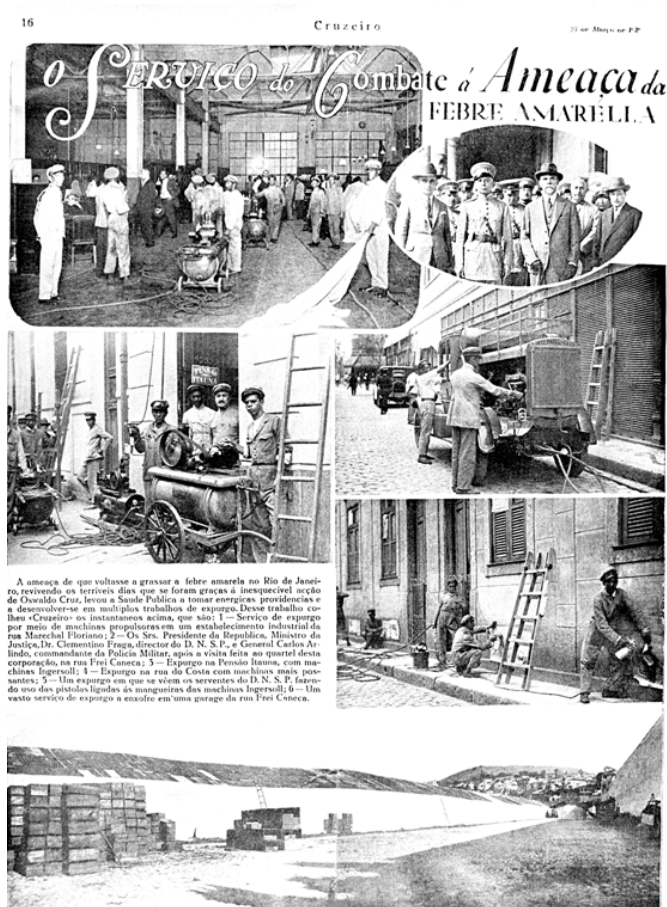
O regresso da febre amarela ao Rio de Janeiro, em 1928-29 foi encarado como um dos sinais da incompetência das oligarquias para gerir os destinos da nação. No começo do

século, Oswaldo Cruz contara com condições políticas e jurídicas favoráveis à implementação de um modelo profilático draconiano. Não obstante procurasse persuadir os clínicos e a população do acerto de suas idéias, as campanhas contra a febre amarela, varíola e bubônica foram executadas à força, com os instrumentos de coação que o regime lhe proporcionara. Os conflitos suscitados pelo saneamento da capital federal foram estigmatizados como manifestações de atraso colonial e incultura científica. Na epidemia de 1928-29, Clementino Fraga chegou a mobilizar dez mil homens, reativando parte daqueles dispositivos de origem militar que formavam o travejamento das campanhas sanitárias, mas sem dispor mais das condições políticas e ideológicas que tinham favorecido seu uso. As notícias publicadas na imprensa mostram que, pela primeira vez, as grandes empresas, as associações de classe e outros componentes da sociedade civil colaboraram ativamente no esforço de mobilizar a população contra os alvos que a saúde pública desejava atingir.

A Cruzada de Cooperação na Extinção da Febre Amarela, organizada pelo diretor do DNSP, contou com a colaboração de número substancial de representantes da imprensa, da indústria e da alta sociedade. Entre seus líderes figuravam Oscar Weinshenk, Jeronymo Mesquita e Roberto Shalders (ibidem, p. 36). Publicações como a *Revista da Semana* e o semanário *Fon-Fon* davam ampla cobertura ao combate à febre amarela. Para envolver a população iletrada, a Fox Filmes e a Light co-produziram um filme demonstrando as medidas antilarvárias que os moradores deviam adotar. Exibido ao ar livre nos bairros e subúrbios do Rio de Janeiro, teria sido assistido por cerca de cinqüenta mil pessoas, na estimativa dos organizadores da cruzada.[17]

A capital da República tinha se modificado. Oswaldo Cruz combatera a febre amarela, principalmente no Centro de uma cidade que abrigava, então, cerca de oitocentos mil habitantes. Em 1928-29, o Rio de Janeiro, remaquilado pelos sucessores de Pereira Passos, possuía mais de um milhão e meio de habitantes, grande parte dos quais nos subúrbios, que constituíram o teatro dos principais entreveros com a febre amarela. Entre as duas conjunturas, as relações entre urbano e rural,

16 Cruzeiro

O Serviço do Combate á Ameaça da Febre Amarella

A ameaça de que voltasse a grassar a febre amarela no Rio de Janeiro, revivendo os terriveis dias que se foram graças á inesquecivel acção de Oswaldo Cruz, levou a Saude Publica a tomar energicas providencias e a desenvolver-se em multiplos trabalhos de expurgo. Desse trabalho colheu «Cruzeiro» os instantaneos acima, que são: 1 — Serviço de expurgo por meio de machinas propulsoras em um estabelecimento industrial da rua Marechal Floriano; 2 — Os Srs. Presidente da Republica, Ministro da Justiça, Dr. Clementino Fraga, director do D. N. S. P., e General Carlos Arlindo, commandante da Policia Militar, após a visita feita ao quartel desta corporação, na rua Frei Caneca; 3 — Expurgo na Pensão Itauna, com machinas Ingersoll; 4 — Expurgo na rua do Costa com machinas mais possantes; 5 — Um expurgo em que se vêem os serventes do D. N. S. P. fazendo uso das pistolas ligadas ás mangueiras das machinas Ingersoll; 6 — Um vasto serviço de expurgo a enxofre em uma garage da rua Frei Caneca.

Reportagem documentando a atuação do Serviço de Expurgo em vários estabelecimentos residenciais, comerciais e industriais da cidade do Rio de Janeiro. A gravidade da epidemia de febre amarela de 1928-1929 fez mobilizar população e autoridades da cidade do Rio de Janeiro em torno do combate à doença, como se vê na foto superior direita, na visita do presidente da República, Washington Luiz (o segundo da direita para a esquerda), e o dr. Clementino Fraga, diretor do Departamento Nacional de Saúde Pública (o quarto da direita para a esquerda), ao quartel da Polícia Militar, instituição mobilizada para auxiliar os trabalhos de expurgo.
Revista *O Cruzeiro* em 23.03.1929

centro e periferia sofreram disjunções fundamentais que afetavam toda a problemática da saúde pública no país.

Os anos 1928 a 1932 demarcam um período de transformações cruciais na história da febre amarela, determinadas por uma complexa conjunção de fatores de natureza social e política, técnica, científica e epidemiológica.

A crise sanitária no Rio de Janeiro pôs a pique o 'paradigma' que norteara a campanha contra a febre amarela, determinando profunda reorientação de suas táticas e estratégia. Também reforçou a crise política da República Velha, e o desfecho desta, a Revolução de 1930, alteraria substancialmente as bases institucionais em que se desenvolveria a campanha. Concomitantemente, a infecção do macaco *rhesus* na África Ocidental, em 1928, derrubava os modelos animais e as teorias etiológicas vigentes, deflagrando um surto de pesquisas originais e o desenvolvimento de novas técnicas aplicáveis ao trabalho de laboratório e aos trabalhos de campo. O novo horizonte de pesquisas, as vacinas, as novas ferramentas para o diagnóstico, tornar-se-iam parte do novo modelo de combate à febre amarela, sobretudo após o reconhecimento de que existia uma forma silvestre da doença. Ela derrubaria definitivamente as crenças sustentadas não apenas pelos quadros da Rockefeller como pelos herdeiros de Oswaldo Cruz.

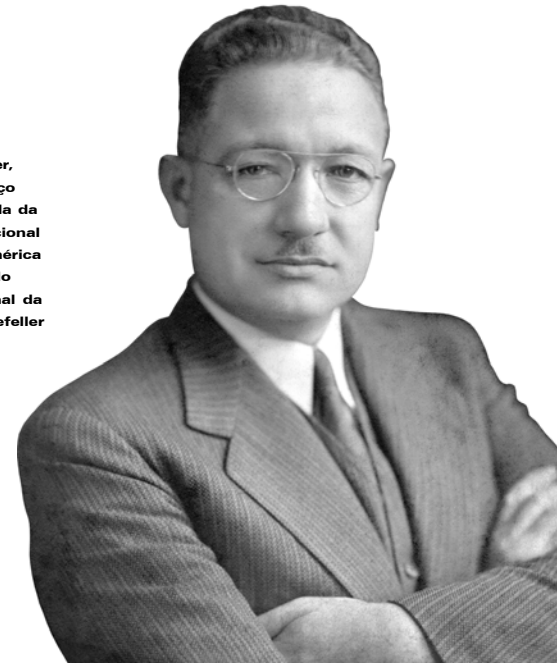
Um número crescente de elementos serão incorporados ao imbróglio de que tratamos. O que havia começado com uns poucos centros-chave litorâneos, um único vetor, uma correlação límpida de litigantes, passa a incorporar numerosas cidades interioranas, mais vetores, novos cenários ecológicos, um número ainda indeterminado de potenciais hospedeiros. Tudo isso reforçaria a necessidade de crescente centralização e o adensamento da rede que teria de capturar e manter sob controle tantos elementos imprevistos ou ainda imprevisíveis...

A reestruturação da campanha contra a febre amarela

A epidemia de febre amarela no Rio de Janeiro desferiu o golpe de misericórdia na teoria do foco-chave e na crença de que a erradicação da doença seria tarefa simples. Paradoxalmente, a Fundação Rockefeller saiu fortalecida do episódio. Sua teoria foi invalidada, mas não suas habilidades organizacionais.

Em 25 de janeiro de 1929, o governo assinou novo contrato com ela, encarregando-a do combate à febre amarela no Norte do país, da Bahia ao vale do Amazonas. O Departamento Nacional de Saúde Pública ficou com o chamado Setor Sul, que abrangia o Distrito Federal, São Paulo e Espírito Santo. O contrato foi revisto em dezembro de 1929. Embora, formalmente, o diretor do DNSP fosse a autoridade suprema, Connor, substituído em 1º de junho de 1930 por Fred L. Soper, exercia a inspetoria geral do Serviço de Febre Amarela.

Ao assumir o cargo, Soper promoveu completa reorganização desse serviço, aumentando consideravelmente sua eficácia. As inovações introduzidas por ele foram favorecidas pelo desenvolvimento de duas novas técnicas laboratoriais, a viscerotomia e os testes de proteção em camundongos, que ampliaram as possibilidades de visualização da febre amarela. A revolução de outubro de 1930, por sua vez, criou um quadro político e institucional mais propício ao controle verticalizado dos mosquitos e das populações humanas.

Dr. Fred L. Soper, diretor do Serviço de Febre Amarela da Divisão Internacional de Saúde na América do Sul e chefe do escritório regional da Fundação Rockefeller no Brasil.
Coc/Fiocruz

Em janeiro de 1931, o contrato com a Rockefeller foi revisto mais uma vez, e os norte-americanos, através do Serviço Cooperativo de Febre Amarela, assumiram a responsabilidade pela campanha em quase todo o país. Ficaram de fora a cidade do Rio de Janeiro, onde o trabalho permaneceu em mãos das autoridades brasileiras até 1º de janeiro de 1932, e São Paulo, que resistiu o quanto pôde à intervenção federal, mantendo controle sobre o estudo e combate à febre amarela em seu território até 1º de junho de 1938 (Soper, 1939b, pp. 3-4; 1939a, pp. 10-1).

O contrato entre o governo brasileiro e a Fundação Rockefeller foi renovado todos os anos, até dezembro de 1939, constituindo, na opinião de Soper, "o maior de quantos têm mantido ... com qualquer governo, e é, provavelmente, a mais importante campanha organizada sob uma única direção contra qualquer doença" (apud Franco, 1968, p.107). O Serviço de Profilaxia da Febre Amarela foi regulamentado, nos seus mínimos detalhes, pelo decreto nº 21.434, assinado em 23 de maio de 1932 pelo chefe do governo provisório, Getúlio Vargas, que Soper certa vez qualificou como "um pai e uma mãe para o atual serviço de febre amarela" (Lowy, 1998-9, p. 673).

Além de aumentar o território sob sua jurisdição, a Rockefeller transferiu custos para o governo brasileiro (primeiro 50%, depois 80%) e obteve total liberdade para organizar as rotinas do Serviço de Febre Amarela, inclusive no tocante à contratação e demissão de empregados, fixação de salários e condições de trabalho. Os últimos pontos eram importantes para ajustar aquele órgão 'público' ao estilo gerencial dos norte-americanos.

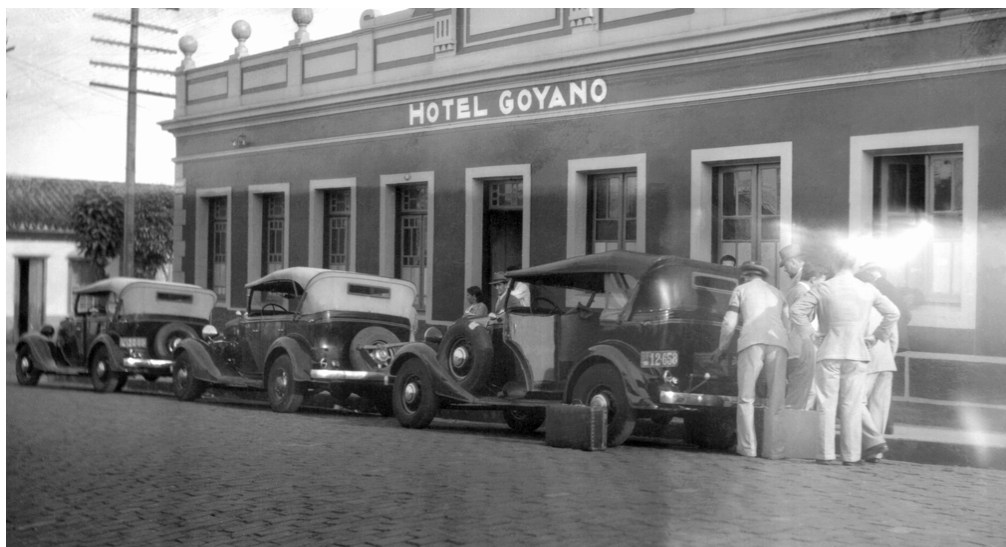
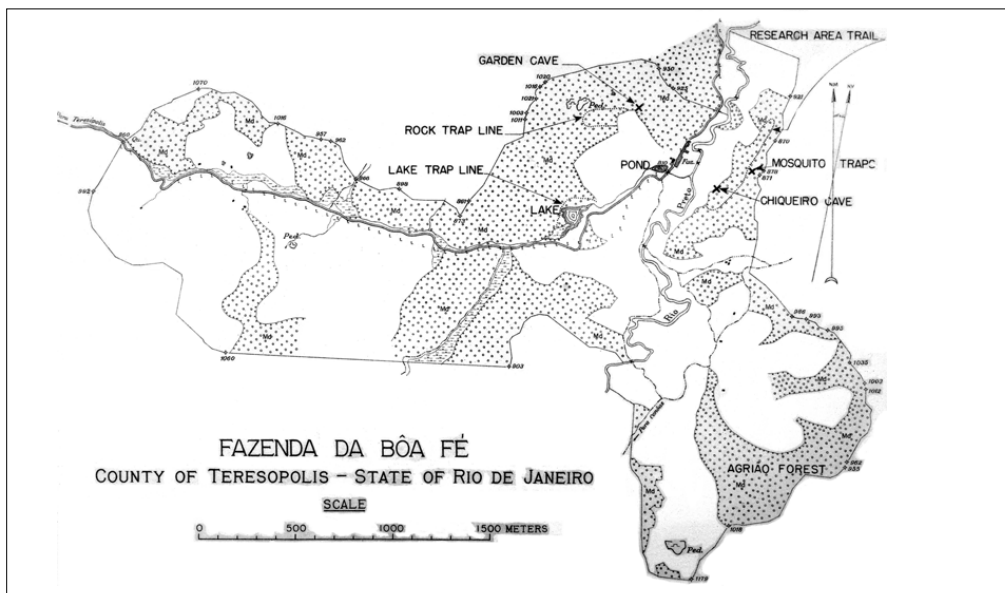
Guardas do Serviço de Febre Amarela examinam vasos de flores e substituem a água por areia, uma das ações mais comuns nos trabalhos de prevenção contra a reprodução de larvas do mosquito *Aedes aegypti*, principal estratégia adotada pela Fundação Rockefeller durante os anos de 1920. Cemitério de Santo Amaro, Recife, PE, março de 1930.
Foto: E. R. Richard
Rockefeller Archive Center

Os trabalhadores do Serviço de Febre Amarela passaram a receber salários mais elevados do que outros funcionários públicos. Contudo, tiveram de cumprir jornadas mais longas e obedecer a uma disciplina rigorosa. Foi-lhes negado o direito de se organizarem ou de promoverem greves, e ao diretor regional do serviço concedeu-se plena autonomia para demiti-los. Após o acordo de 1930 ..., os funcionários [da Rockefeller] assumiram os cargos de direção de uma agência governamental que era custeada principalmente pelos contribuintes do Brasil, mas que não devia satisfações a nenhuma instituição do país[16] (ibidem, p. 657).

Carro do Serviço de Febre Amarela abastecendo em um dos postos da Agência Standard Oil em Cambará, PR, setembro de 1936.
Foto: Dr. Walcott
Coc/Fiocruz

Os acordos foram negociados num período em que Soper e seu *staff* reelaboravam a estratégia de combate à febre amarela. A epidemia no Rio de Janeiro os havia convencido de que tinham subestimado a prevalência da doença no país. Os casos clínicos comprovados, considerados como indicadores fiéis da situação de determinada região, passaram a ser vistos como pequena fração dos casos totais, como evidências, enfim, de que a febre amarela estava ou estivera no lugar, sem ser reconhecida. Soper assumiu a direção do serviço com o firme propósito de mapear sua verdadeira extensão e atacar, frontalmente, as cidades menores do interior do Brasil. O Serviço de Febre Amarela, reorganizado por ele, tornou-se, na expressão feliz de W. H. Frost (apud Lowy, 1998-9, p. 659), uma "maquinaria para o estudo sistemático da população e do ambiente em seu conjunto".

Pagamento dos funcionários do Serviço de Febre Amarela referente ao mês de fevereiro. A Fundação Rockefeller era conhecida por uma dupla reputação: de um lado, pela disciplina estrita com a qual orientava e controlava todas as atividades sob seu comando; de outro, pelos ótimos salários oferecidos. Recife, PE, março de 1930.
Rockefeller Archive Center

Partida da caravana de médicos e técnicos do Serviço de Febre Amarela e da Fundação Rockefeller para uma missão no Triângulo Mineiro. Uberlândia, MG, 1935.
Foto: Dr. Marques
Coc/Fiocruz

Mapa da Fazenda da Boa Fé indicando a localização de armadilhas para captura de mosquitos em florestas, pedras, lagos e grutas. Teresópolis, RJ.
Foto: Sílvio Cunha
Coc/Fiocruz

Encontro dos rios Corumbá e Parnaíba, tipo de imagem bastante produzida pelo *staff* da Fundação Rockefeller, possivelmente para ampliar as possibilidades de descrições de regiões próximas aos rios, com a disposição da vegetação, que, analisada, revelava ou não a possibilidade da presença de mosquitos. Goiás, 1945.
Foto: Antenor Batalha
Coc/Fiocruz

Importantes componentes dessa 'maquinaria' eram as representações cartográficas detalhadas dos lugares onde surgiam casos suspeitos de febre amarela, numa escala que permitisse marcar com relativa precisão os contornos do foco, combinadas a relatos escritos sobre a condição dos habitantes e a ecologia do lugar. Em 1936, a Rockefeller contratou e supervisionou a confecção dos primeiros mapas aéreos do interior do Brasil (Lowy, 1998-9, p. 660).

Nas áreas urbanas, a meta seguia sendo a erradicação do *Aedes aegypti*. Aí a maquinaria foi levada a extremos de rigor e precisão. Passou-se a fazer o recenseamento (quando já não existia) de todos prédios da cidade sob ataque, classificando-os conforme os tipos. A área a ser controlada era dividida em zonas, tomando-se como critério para o desenho dela a extensão que um inspetor era capaz de percorrer em uma semana de trabalho, examinando todos os depósitos de água lá existentes. Nas esquinas, afixavam-se placas com os números do quarteirão e da zona separados por uma seta que indicava a direção que devia tomar o inspetor durante as suas visitas, providenciando-se a numeração de todos os prédios.[18] A partir de 1932, os métodos da campanha urbana foram adaptados às áreas rurais, inclusive a numeração das casas e a definição de trajetórias padronizadas para os inspetores do Serviço de Febre Amarela.

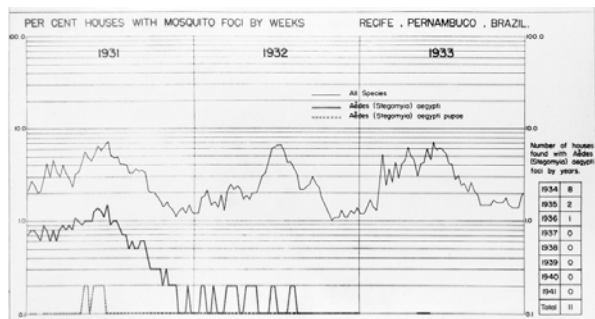



Gráfico indicando a percentagem de casas com focos de mosquitos, por semana, na cidade do Recife, PE. Imagens como esta eram o resultado gráfico da atuação do Serviço de Febre Amarela na tentativa de erradicação do *Aedes aegypti* no país, que incluía o levantamento e controle da presença do mosquito, casa a casa, e a aplicação de regras visando ao seu extermínio.
Foto: Sílvio Cunha
Coc/Fiocruz

A campanha de erradicação do *Aedes aegypti* foi assentada em rigorosa divisão de trabalho e num sistema piramidal de supervisão da população pelo serviço, e dos empregados deste por seus superiores hierárquicos. Os inspetores de zona eram controlados por inspetores de distrito; estes, pelo inspetor geral que, por sua vez, era controlado pelo diretor regional, via de regra um norte-americano. Os inspetores de zona e distrito preenchiam formulários que indicavam os progressos do trabalho realizado a cada semana. O inspetor geral verificava se estavam de acordo os dados fornecidos por eles, e produzia dados estatísticos concernentes à área sob sua jurisdição. O diretor regional centralizava a papelada e conferia os dados. Demitia sumariamente o empregado que falsificasse um documento — incluindo, por exemplo, em seu relatório diário ou semanal, casas que não tinha visitado. Soper e os demais organizadores da campanha nacional contra o *Aedes aegypti* (Soper et al., 1943, pp. 3-4), argumentavam que, “sendo a natureza humana como é”, não era demais gastar de 25% a 30% do orçamento do serviço no controle de seus empregados.

Guarda do Serviço de Febre Amarela inspecionando uma residência na busca do mosquito *Aedes aegypti*. Rio de Janeiro, maio de 1934.
Foto: Voltaire de Alva
Rockefeller Archive Center

D. N. S. P. - Serviço de Febre Amarela
Rio - Maio de 1934
Foto - Voltaire de Alva

Guardas do Serviço de Febre Amarela durante o trabalho de combate a focos de mosquitos transmissores da doença no Centro da cidade do Rio de Janeiro, em maio de 1934.
Foto: Voltaire de Alva
Rockefeller Archive Center

Veículo utilizado pelo Serviço de Febre Amarela. Rio de Janeiro, maio de 1934.
Foto: Voltaire de Alva
Rockefeller Archive Center

Prédio que abrigava, na década de 1930, a sede do Serviço de Febre Amarela, em São Cristóvão, atualmente pertencente ao Museu do Primeiro Reinado. Rio de Janeiro, maio de 1934.
Foto: Voltaire de Alva
Rockefeller Archive Center

Turma do Serviço de Febre Amarela realizando inspeção em navio. Rio de Janeiro, maio de 1934.
Foto: Voltaire de Alva
Rockefeller Archive Center

Segundo o depoimento de um membro do Ministério da Saúde britânico que esteve no Brasil, “o sistema foi arquitetado nos mínimos detalhes, fazendo-se inclusive um turno de serviço experimental, com cronômetro na mão, de modo a se determinar o tempo exato que leva o inspetor para completar a inspeção, para que se possa saber, a qualquer hora de qualquer dia da semana, exatamente onde se espera encontrá-lo durante sua ronda” (apud Lowy, 1998-9, p. 661). Ademais, os empregados do serviço tinham de hastear uma bandeira com a indicação de seu posto na casa que estivessem visitando. Todos usavam uniforme: túnica e calça de brim cáqui, um quepe pontudo com fita verde e o emblema do serviço e, ainda, a braçadeira verde. Além de facilitar o rastreamento dos inspetores e de ajudar a incutir neles o espírito de disciplina, o uniforme tornava-os reconhecíveis pelo público e lhes dava dignidade similar à de outros corpos das forças armadas.

Guarda do Serviço de Febre Amarela em ação: com uniforme, aparelho de aferição e bandeira afixada no portão. Rio de Janeiro, RJ, dezembro de 1936.
Coc/Fiocruz

Um dos instrumentos de controle e fiscalização do trabalho dos guardas do Serviço Nacional de Febre Amarela no combate ao mosquito *Aedes aegypti* eram as bandeiras. Estas eram colocadas na entrada dos prédios em que os guardas estivessem trabalhando no momento. De acordo com a posição hierárquica do funcionário e da especialização de sua atribuição, a bandeira utilizada teria cores e desenhos diferentes. Década de 1940.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Os inspetores realizavam suas rondas da mesma maneira, semana após semana, deslocando-se sempre na mesma direção e no mesmo passo, de maneira a tornar o trabalho tão automático e a rotina tão exata que fosse reduzida ao mínimo a possibilidade de deixar escapulir larvas ou mosquitos vinculados à transmissão da febre amarela.

Uma das inovações introduzidas por Soper foi a delegação de responsabilidade aos proprietários ou arrendatários dos prédios e terrenos, que incorriam em multas elevadas, se dificultassem o trabalho dos guardas do Serviço de Febre Amarela, e se fossem relapsos quanto aos reservatórios que se prestassem à procriação do *Aedes aegypti*. Por exemplo, o artigo 41 do decreto nº 21.434 estipulava que "o responsável pelo abandono ao tempo de latas, cacos, louças, vidros, garrafas, ferragens, casca de coco, cuias e outros objetos, capazes de coletarem água, será punido com a multa de 5$000 a 50$000, dobrada nas reincidências" (Franco, 1969, p. 189).

M.E.S. – D.N.S. SERVIÇO NACIONAL DE FEBRE AMARELA I-B-13

RESUMO DO SERVIÇO ANTILARVARIO

SETOR Rio Grande do Norte SEMANA DO ANO 44ª
ESTADO Rio Grande do Norte MUNICÍPIO [illegible] LOCALIDADE [illegible]
CICLO 7 dias PERÍODO DE 27/10 A 3/11/46 DATA DO – INÍCIO DO SERVIÇO 7.10.1946

(A) PRÉDIOS

ZONA	Inspecionados	Não inspecionados: No ciclo	Não inspecionados: 2 ou mais ciclos	Com focos – Todas as espécies: Total	Todas as espécies: Ninfa	Stegomyia: Total	Stegomyia: Ninfa	Fiscalizações – Prédios: Inspecionados	Prédios: C/Steg.	Feitas por
11	420	8	-	30	5	2	1	36	-	G.ch.
12	419	-	-	19	7	4	-	54	1	G.ch.
13	373	12	-	40	5	1	-	48	-	G.ch.
14	396	5	-	22	3	5	2	62	1	G.ch.
15	409	2	-	20	6	-	-	37	-	G.ch.
16	387	7	3	9	3	-	-	25	-	G.ch.
TOTAL	2.404	34	3	140	28	12	3	262	2	-

(B) DEPÓSITOS

ESPÉCIE	Inspecionados	Com focos – Todas as espécies: Total	Todas as espécies: Ninfa	Stegomyia: Total	Stegomyia: Ninfa	Eliminados	Petrolizados	Com peixes	Providos de peixes	Peixes distribuídos
Caixas d'água	13	-	-	-	-	21	-	-	-	-
Tanques	345	4	-	-	-	-	4	-	-	-
Depósitos de barro	10792	6	1	1	1	67	15	-	-	-
Barris, tonéis e tinas	174	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dep. artific. especiais	7931	20	2	"	2	1563	13	-	-	-
Calhas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Árvores e plantas	6	6	-	-	-	6	-	-	-	-
Cacimbas, poços e cist.	740	41	8	6	-	-	41	532	11	46
Outros depósitos	230	53	15	-	-	482	60	-	-	-
Latas	2000	22	3	4	-	54	25	-	-	-
TOTAL	14.016	152	34	12	3	2.193	158	532	11	46

(C) PESSOAL

SERVIDOR	INICIAIS FUNÇÃO	SERVIDOR	INICIAIS FUNÇÃO
João Borges	G.ch.	Jorge de Azevedo	G.
Angelo Bernardes	G.	Julio Alves	C.
[illegible] Souza Botelho	G.	José de Queiroz	G.
Antonio Camilo	G.		

ENDEREÇOS DOS FOCOS DE STEGOMYIA: Rua [illegible] nº 29 e 31; Rua [illegible] nº 5, 7, 11 e 13; Rua [illegible] nº 3; Rua [illegible] nº 2, 4, 8, 12 e 14.

Semanal e individualmente os guardas de zona, do serviço de combate ao mosquito *Aedes aegypti*, confeccionavam um modelo que resumia suas atividades realizadas no período. Cabia aos guardas-chefes, nas segundas-feiras, concentrar todas essas informações em um único modelo, o "Resumo do Serviço Antilarvário". Década de 1940.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Biomanguinhos/Fiocruz

M. E. S. – D. N. S.
SERVIÇO NACIONAL DE FEBRE AMARELA

REVISTA DIÁRIA DE GUARDAS

POSTO Capital (Belém) DISTRITO 4º VISTO [signature]

NÚMERO DA ZONA	NOME DO GUARDA	ASPECTO: BARBA, CABELO, ASSEIO CORPORAL	FARDAMENTO	SAPATOS PRETOS	LANTERNA	LUZ	LÂMPADA SOBRESSALENTE	RELÓGIO	ESPELHO	CARTEIRA DE IDENTIDADE	PASTA PARA F A-8	LIVRO DE INSTRUÇÕES	MODELOS EM USO	PLANTAS DE ZONAS	BANDEIRA	COLHER PARA FOCOS	PICADEIRA	VASILHA PARA PETRÓLEO	VIDRO DE GOMA	VIDROS PARA FOCOS	Colher para [illegible]
41	Carlos Alberto	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
42	Antônio Silva	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
43	José Freire	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
44	Pedro Acácio	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
45	Júlio Amaro	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
46	Manoel Pereira	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

NOTA : – Êste modêlo não será usado em postos de um só guarda.

SINAIS { + = EM BOM ESTADO ou PRESENTE; – = EM MAU ESTADO ou AUSENTE

Data 22 / Setembro / 19[illegible]

Antonio Moraes
Guarda-Chefe ou Guarda Encarregado

F.A. 110

A "Revista diária de guardas" era um instrumento de controle do pessoal em serviço, preenchido pelo guarda-chefe, que indicava desde as condições dos instrumentos de trabalho dos guardas de zona até sua apresentação: uniforme, higiene pessoal etc. Década de 1940.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

REPÚBLICA DOS ESTADOS UNIDOS DO BRASIL

M. E. S. – D. N. S.

SERVIÇO NACIONAL DE FEBRE AMARELA

AVISO

Aos moradores do prédio nº 35 da rua Guanabara

Para não ser interrompido o serviço de profilaxia da FEBRE AMARELA, pede-se aos moradores dêste prédio a fineza de tôdas as vezes que se ausentarem, deixarem as respectivas chaves em local próximo, de modo a tornar fácil a visita sanitária, evitando a aplicação das penalidades estabelecidas pelo REGULAMENTO DO SERVIÇO DE PROFILAXIA DA FEBRE AMARELA NO BRASIL, aprovados pelo Dec. 21.434, de 23 de Maio de 1932.

"Art. 5.º Os prédios que, estando desabitados, não puderem ser visitados por se desconhecer o endereço do depositário das respectivas chaves, por demora ou recusa do mesmo em cedê-las, ou por dificuldades por êle creadas, serão interditados, até que seja facilitada a visita.

Parágrafo único. Nêsses casos, proceder-se-á à abertura do prédio, em presença da autoridade policial, a fim de ser feita a inspeção, devendo a seguir o prédio ser novamente fechado e interditado."

F. A. 43

Guardas de zona do Serviço Nacional de Febre Amarela, encontrando casas fechadas, utilizavam este documento para solicitar aos moradores que deixassem as chaves do imóvel disponíveis, para a visita sanitária, evitando, assim, que o prédio fosse interditado. No aviso vinha transcrito o artigo do "Regulamento do Serviço de Profilaxia da Febre Amarela", que sustentava a interdição do prédio, caso fosse inviabilizada a visita. Década de 1940.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Ao Serviço de Pesquisa de Focos Geradores cabia, segundo indicações feitas pelos guardas do SNFA, ou mesmo solicitação de moradores, averiguar as condições de focos de mosquitos. Para a realização desse trabalho foi criado um critério de definição da área a ser controlada. A planta desta figura ilustra a delimitação de uma área a ser inspecionada a partir do foco inicialmente localizado (em linha contínua) e a área suplementar (em linha tracejada) delimitada para uma segunda visita, caso fossem encontrados focos na primeira inspeção. Década de 1940.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Diagrama demonstrativo dos diversos tipos de calafetos utilizados em caixas d'água, segundo as normas do Serviço Nacional de Febre Amarela. O objetivo da calafetagem das caixas d'água era garantir a total segurança contra a entrada de mosquitos e permitir o acesso do guarda para verificação de suas condições. Década de 1940.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

O laboratório suplanta a clínica no diagnóstico da febre amarela

À medida que iam se multiplicando as evidências de que a febre amarela estava disseminada pelo interior do Brasil e de que os casos ou surtos reconhecidos não constituíam critério seguro para se aferir a presença ou ausência da doença, os sanitaristas norte-americanos e brasileiros passaram a se defrontar com problemas cada vez mais sérios para levar a cabo as investigações capazes de elucidar os aspectos obscuros resultantes dessa mudança de ponto de vista.

O diagnóstico da doença, de etiologia obscura — o vírus permanecia invisível e sujeito a 'n' incógnitas — dependia da interpretação de sinais clínicos, que podiam ser enganosos, e que davam margem a freqüentes controvérsias; ou dependiam da observação de lesões nos órgãos e tecidos que só podiam ser reveladas após a morte do doente.

Desde o século XIX, chamava a atenção dos patologistas que abriam cadáveres de amarelentos a condição do fígado, com acentuadas alterações gordurosas e notável icterícia. A busca de lesões próprias à febre amarela resultou na publicação de trabalhos importantes como o de M. T. Councilman (1890), assistente de patologia na Universidade de Johns Hopkins, e o de Azevedo Sodré e Miguel Couto (1900), no Brasil. Em *Das gelbfieber*, o livro que publicaram em francês e que foi traduzido para o alemão, para figurar na enciclopédia de Karl W. H. Nothangel, os dois médicos brasileiros, seguindo os passos dos patologistas franceses, descreveram a degeneração gordurosa do fígado como a lesão patognomônica da febre amarela, divergindo do norte-americano, que considerava mais importante uma necrose peculiar das células, que ficou conhecida como *corpos de Councilman*: quando coradas com eosina, as células apareciam como corpos coloridos de vermelho intenso, de contornos nítidos, refringentes, compostas de uma substância hialina com numerosos vacúolos. Essas descrições só se tornaram um critério confiável para o diagnóstico necroscópico graças aos estudos que Rocha Lima iniciou em Manguinhos, em 1905, e publicou em Hamburgo,

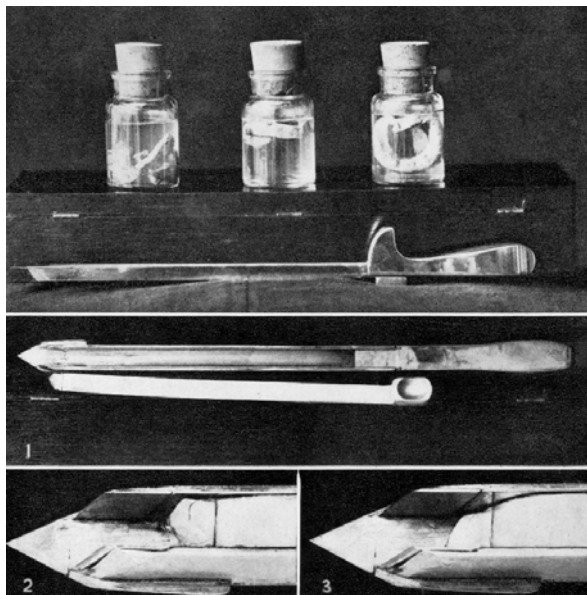
em 1912. Da mesma forma que Councilman, distinguiu as células gordurosas e necrosadas, mas foi o primeiro a reconhecer a peculiar distribuição destas, como um sinal característico da febre amarela. A necrose salpicada tinha, nesta doença, uma localização médio-lobular específica, muito evidente.

Outro marco na anatomia patológica da febre amarela foi estabelecido no Instituto Oswaldo Cruz, durante a epidemia de 1928-29, quando Magarino Torres descreveu as inclusões intranucleares que levam seu nome. Ele as comparou às inclusões nucleares produzidas por certos vírus como o do herpes, varicela e vírus III do coelho, estudados por Lipschutz e Goodpaster. Sua descoberta ajudou a validar a teoria de que a febre amarela era uma virose, "pois as inclusões de Torres são, sem dúvida, do tipo daquelas somente produzidas por vírus patógenos" (Franco, 1969, pp. 111-2; Torres, pp. 460-3).

Na epidemia de 1928, já se utilizou outra técnica de diagnóstico em alguns poucos pacientes vivos, a chamada "prova de proteção" ou de "neutralização para diagnóstico retrospectivo". Desde o começo do século se sabia que o soro dos amarelentos que conseguiam se restabelecer continha anticorpos capazes de proteger um organismo não imune. Então, para saber se determinado indivíduo contraíra ou não a doença, inoculava-se o seu soro num macaco e, em seguida, se verificava se resistia ou sucumbia à infecção induzida pela inoculação do vírus. A técnica só pôde ser usada em larga escala a partir de 1930, graças à descoberta de Max Theiler, da Escola de Medicina de Harvard. Depois que ele verificou que os camundongos brancos eram sensíveis à infecção quando inoculados por via intracerebral, esses animais passaram a ser usados em lugar do macaco, animal de experiência muito caro.

Os dois métodos de diagnóstico retrospectivo — aquele realizado em cadáveres e o que se aplicava aos sobreviventes — foram amplamente utilizados pelo Serviço de Febre Amarela a partir de 1931. O diagnóstico necroscópico teve, porém, de ser adaptado a um novo contexto socioespacial. A técnica executada por patologistas qualificados em hospitais dos centros urbanos precisou ser convertida num método passível de ser difundido em regiões onde inexistiam profissionais de saúde e onde a violação de cadáveres era considerada infração muito séria aos códigos sociais de conduta.

O treinamento de leigos para executarem essas necrópsias parciais foi iniciado em 1928 por Décio Parreiras, chefe do Serviço de Febre Amarela do Departamento de Saúde Pública do Estado do Rio de Janeiro, na época comandado por Alcides Lintz. Impressionado com o grande número de casos ocorridos na Baixada Fluminense, suspeitando que os escrivães de paz, nos atestados de óbito, confundiam a febre amarela com a malária, endêmica na região, decidiu treiná-los para que retirassem, com bisturi e tesoura, um fragmento do fígado de pessoas falecidas de modo suspeito. Por outro lado, desde 1928, a coleta de amostras de fígado por médicos subordinados a Connor ou a Clementino Fraga vinha se tornando cada vez mais necessária para esclarecer as suspeitas de casos dissimulados da doença em diversas outras partes do Brasil.

Segundo Franco (1968), numa visita ao Serviço de Febre Amarela em Niterói, em 10 de junho de 1930, Soper e Parreiras conversaram sobre a necessidade de se ter um instrumento que permitisse a leigos efetuar a operação, de forma rápida, sem precisar abrir os cadáveres. Parreiras e o dr. Werneck Genofre projetaram um "fuso" composto de um cabo com quatro orifícios para os dedos do operador e uma parte em cone para perfuração, que depois foi modificada, transformando-se numa lâmina pontiaguda e cortante. O "Fuso Parreiras Genofre" chegou a ser fabricado pela firma Lutz Ferrando, em agosto de 1930, a pedido da Diretoria de Saúde Pública do Estado do Rio de Janeiro, mas o aparelho que passou a ser amplamente utilizado na saúde pública foi o "viscerótomo", projetado, na mesma época, pelo dr. E. R. Rickard, diretor do Serviço de Febre Amarela de Pernambuco. Soper patenteou esse instrumento, em 6 de agosto de 1930, "e como não houvesse nenhum interesse de exploração comercial da parte da Fundação Rockefeller, a patente foi pedida em nome do dr. João Tomás Alves, inspetor sanitário do Departamento Nacional de Saúde Pública, e antigo colaborador nos trabalhos da Fundação" (Franco,1968, pp.116-7).[19]

O viscerótomo. Acima: fragmentos de fígado retirados de três cadáveres, e aspecto lateral de um viscerótomo. Abaixo: detalhes ampliados do instrumento.
Smith in Strode, 1951, p. 590.

A disputa de prioridade na descoberta do viscerótomo repercutiu na imprensa médica e leiga, catalisando as divergências entre nacionalistas e 'ianques', e deu origem a um processo que tramitou no Ministério da Educação e Saúde Pública: a queixa, submetida por Décio Parreiras à Comissão de Eficiência do Ministério (processo nº 17.506, de 28.1.1939), passou pelas mãos de Barros Barreto, diretor geral do Departamento Nacional de Saúde, e foi decidida, salomonicamente, por J. P. Fontenelle, diretor do Serviço de Saúde do Distrito Federal, que concedeu ao brasileiro a primazia na descoberta, e à Rockefeller, o mérito pelo uso eficiente do instrumento. Parreiras seria condecorado com a grã-cruz da Ordem do Mérito Médico, em 10 de abril de 1957. Franco (ibiem, pp. 118-9) refere-se a um novo modelo de viscerótomo, mais curto e fino que o original, apresentado pelo dr. J. Rodrigues da Silva, em novembro de 1966, no XVI Congresso Brasileiro de Higiene. Na época em que publicou seu livro fundamental sobre a história da febre amarela (1969), o aparelho começava a ser testado nos postos de viscerotomia ainda existentes no país.

Estes postos começaram a ser instalados em 1931 pelo Serviço Cooperativo da Febre Amarela, em numerosos pontos do Brasil, ao mesmo tempo que se iniciavam os estudos sistemáticos sobre a distribuição da imunidade à febre amarela por meio das provas de proteção.

M. E. S.

SERVIÇO DE FEBRE AMARELLA — II - A - 10

Accôrdo para obtenção de amostras de figado, mediante o emprego de viscerotomo

DATA 3 janeiro de 1940

ESTADO .... MUNICIPIO .... POSTO Vitoria

O presente accôrdo é firmado entre o Serviço de Febre Amarella e o Snr. Paulo Gomes de Souza, residente em Vitoria

O Serviço de Febre Amarella compromette-se a:

1.° — Fornecer ao outro contractante um viscerotomo completo e equipado, os necessarios frascos embalados para a remessa das amostras pelo correio e outros materiaes de uso, cujo reabastecimento o Serviço fará na medida dos gastos.

2.° — Dar ao outro contractante a instrucção necessaria para habilita-lo a obter convenientes amostras de figado mediante o emprego do viscerotomo.

3.° — Pagar ao outro contractante Cr. 20,00 ~~$000~~ (vinte cruzeiros) por amostra de figado retirada de pessôa fallecida com menos de onze dias de doença, conforme as instrucções dadas pelo medico do Serviço de Febre Amarella. Tal pagamento será feito entre os dias 1 e 15 do mez seguinte áquelle em que a amostra de figado tiver sido recebida no escriptorio de Recife (caixa postal 153.

4.° — Pagar ao outro contractante um premio addicional, alem do estabelecido no item n. 3, na importancia de 100$000 (cem mil réis) pela primeira amostra de figado enviada e sobre a qual o Laboratorio do Serviço de Febre Amarella, communicar que foi possivel estabelecer diagnostico de febre amarella. Esse premio especial será pago por um dos medicos do Serviço, após as investigações e verificações pessoaes do caso no logar onde se deu o obito.

O Snr. Paulo Gomes de Souza compromette-se a:

1.° — Empregar todos os esforços para obtenção de amostras de figado convenientes, nas condições dos casos estipulados pelo Serviço de Febre Amarella, e, promptamente, remetter taes amostras com as notas correspondentes para o endereço indicado.

2.° — Abster-se de retirar amostras de figado dos casos que não forem os indicados pelo Serviço de Febre Amarella.

3.° — Fica entendido que este accordo pode ser cancellado por vontade de qualquer das partes, ficando o depositario na obrigação de restituir o viscerotomo em perfeito estado ao Serviço de Febre Amarella.

E porque assim accordam, assignam o presente.

(Ass.) Paulo Gomes de Souza
Representante

(Ass.) Dr. Amador Correia Campos
Medico do Serviço de Febre Amarella

NUMERO DO VISCEROTOMO 1434

Recebi um viscerotomo equipado em bôas condições de funccionamento, pelo qual me responsabilizo.

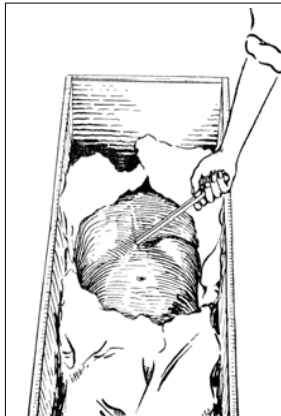
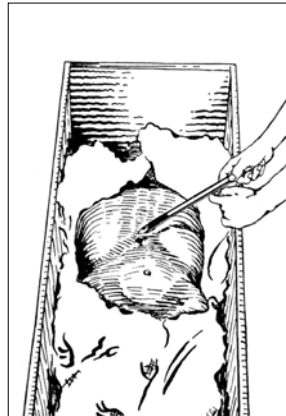
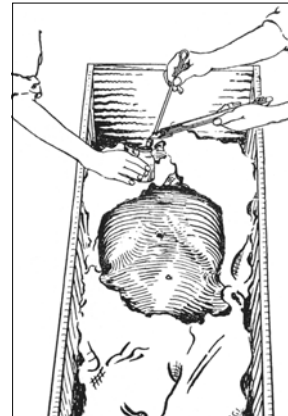
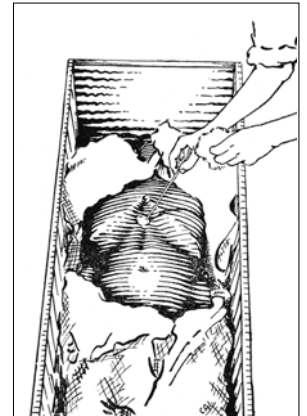
(Ass.) Paulo Gomes de Souza 3 de Janeiro 1940

10.000-12-37 — FA 153

Modelo utilizado pelo Serviço de Viscerotomia, mediante o qual era firmado um acordo entre o Serviço de Febre Amarela e um seu representante em determinada localidade, nomeado para colher amostras de fígado, utilizando-se de viscerótomo fornecido por aquele serviço. Década de 1940.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Conforme assinala Lowy (1998-9, p. 662), a detecção do vírus passou a depender da eficiência dos intercâmbios entre o campo e o laboratório, que suplantou o diagnóstico clínico: só os resultados dos exames histológicos do fígado davam autoridade indiscutível ao diagnóstico de um caso fatal de febre amarela, e só o isolamento do vírus no sangue confirmava a presença de um caso não fatal. Os patologistas dos laboratórios de febre amarela na Bahia e, depois, no Rio de Janeiro passaram a receber e processar uma quantidade crescente de amostras de fígado e sangue. Em 1941, os 1.571 postos de viscerotomia tinham produzido 247.569 amostras de fígado; a quantidade de amostras de sangue se elevava a mais de cinqüenta mil ("Ligeiros dados sobre os 25 anos...", p. 11).

As necrópsias parciais feitas pelos 'caipiras' recrutados no interior e as provas de imunidade feitas por técnicos que a Rockefeller enviava a todos os lugares suspeitos do Brasil foram as bússolas do grande inquérito epidemiológico que se prolongou até 1937. Os dados assim obtidos passaram a nortear todas as rotinas do novo programa de combate à febre amarela estruturado por Soper: a confecção de mapas e estatísticas, o combate ao *Aedes aegypti* nas cidades e povoações rurais, o uso da vacina assim que ela se tornou tecnicamente factível, as investigações zoológicas e entomológicas visando a identificar outros vetores e hospedeiros da febre amarela, principalmente depois que a modalidade silvestre foi reconhecida.

Segundo o dr. Fonseca da Cunha, que ingressou no Serviço de Febre Amarela nos anos 1940, o viscerotomista podia ser o farmacêutico ou o médico da cidade, ou ainda o coveiro, um empregado da prefeitura, um sujeito da polícia, qualquer pessoa, enfim, com certa habilidade manual. Em face de um caso suspeito — pessoa falecida de doença febril cuja evolução houvesse sido de 11 dias, no máximo —, o viscerotomista colhia amostra do fígado e a enviava para o laboratório central.

O viscerótomo fechado é introduzido na parede abdominal, pouco abaixo do ângulo formado pelas costelas ou "vazio da boca do estômago", para a realização da punção.

Retirado o instrumento, a sua lâmina móvel é afastada, para mostrar o fragmento de fígado que vem preso na sua parte interna.

O fragmento de fígado extraído é passado diretamente para o vidro do conservador, sem que seja necessário tocá-lo.

Após a retirada do fragmento do fígado, usa-se um pequeno chumaço de algodão na ponta de um estilete para fechar o ferimento.

Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Se a amostra fosse negativa, ganhava trinta mil-réis; se fosse positiva, ganhava cinqüenta. "Podia ser na Caixa Prego, ele recebia o dinheiro. E cinqüenta mil-réis, naquela época, valia uma estocada na barriga do defunto" (Fonseca da Cunha, entrevista). Recorda-se ele daquela desferida no abdômen de uma criança em São Gonçalo, próximo a Porto Alegre: "Estou aqui defendendo o leite dos meus filhos" — disse-lhe o médico. "Achei que aquilo foi um pouco de materialismo demais".

Houve reações às vezes muito violentas à profanação dos cadáveres, expressando não apenas a subordinação do campo à cidade, como o choque cultural profundo entre saberes locais e importados, entre o cientificismo taylorista da Rockefeller e a mentalidade de populações católicas, muito ciosas dos ritos que cercavam a morte.[20] A resistência aumentou depois que o decreto nº 21.434, de 23 de maio de 1932, tornou obrigatória a viscerotomia e proibiu sepultamentos sem a permissão do representante desse serviço. Com freqüência, parentes dos mortos se opuseram à punção no fígado, barrando-a 'no grito' ou pelo caminho mais tortuoso do compadrio e do suborno.

Para fins de remuneração dos viscerotomistas e de reposição dos tubos utilizados para a coleta de amostras de fígado, devia ser feito o registro das amostras enviadas pelo posto de viscerotomia. Tal registro era feito através deste documento, assim que as amostras chegavam ao laboratório.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Fonseca da Cunha (3ª entrevista) lembra-se do assassinato de três médicos, um dos quais era seu amigo, o dr. Vicente Zambrano.

> Foi assassinado, no salão do escritório do serviço em Manaus, na presença do cônsul americano, a quem ele estava explicando o problema da febre amarela na região. O sujeito entrou, e não sei se deu um ou dois tiros ... Matou-o na hora. O outro, em Recife, estava sentado na mesa do escritório, escrevendo, quando o camarada chegou: "Dr. Fulano?" Quando ele levantou, o sujeito atirou na testa dele, assim, com um parabélum. Houve outra morte na Paraíba.

Lembra-se, ainda, de um caso em Uberaba, que não teve desfecho fatal, mas pouco faltou para isso.

> Morreu uma senhora de uma família muito importante e o médico, dr. Vicente Musa, exigiu a viscerotomia. Criou-se o impasse na cidade: enterra, não enterra... O médico foi acusado pela família, mas ele: "Vai se cumprir de qualquer maneira!". Eu sei que o enterro aconteceu... Foi feita a viscerotomia. Para a família era uma espécie de violação do cadáver, mas para o médico era uma prova de diagnóstico, nada mais que isso (idem, 2ª entrevista).

O Serviço de Febre Amarela dividiu o Brasil em circunscrições. Seus chefes tinham como subordinados os de setor, variando o número de setores conforme a extensão da circunscrição. Era o chefe de setor que se encarregava de organizar e manter os postos de viscerotomia. Os inspetores do Serviço de Febre Amarela percorriam esses postos, de tempos em tempos, para ver como estavam funcionando. Não tinham nenhuma estrutura laboratorial. Seu equipamento resumia-se ao viscerótomo, tubos com solução de formol, rotulados, e formulários que o viscerotomista preenchia: "Fulano de tal, morreu, tantos dias de doença..." Muitas vezes, as amostras enviadas ao laboratório central não eram de fígado humano. "O sujeito mandava a amostra, recebia seu dinheirinho, mas quando chegava aqui o patologista dizia: isso é fígado de porco! Então aquele viscerotomista não servia".

Mapa indicando a divisão administrativa do Serviço Nacional de Febre Amarela.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

M. E. S. — D. N. S.
SERVIÇO NACIONAL DE FEBRE AMARELA
FICHA DE TECIDO PARA EXAME HISTOPATOLÓGICO

PARA USO DO ESCRITORIO
Rec. em 20/3/1940 N.º Local 273489
Rem. em 22/3/1940 N.º Lab. 114
Incl. no F.A.-163 da Sem./194 Resultado Negativo

PARA USO DO REPRESENTANTE
Número da declaração de óbito 545 Estado RIO DE JANEIRO
Pôsto de Viscerotomia PASSA TRÊS
Nome ANTÔNIO DA SILVA MENDES
Idade 45 anos
Sexo Masculino
Adoeceu (data) 14/3/940
Faleceu (data) 19/3/940 (hora) 15
Punção (data) 19/3/940 (hora) 17
Lugar adoeceu Fazenda Esperança Rua - N.º -
Lugar da morte Passa Três Rua Manoel Florêncio N.º 9
Ficam hoje neste pôsto 4 tubos
Paulo Silva
Assinatura do remetente
F A - 161
30.000-7-46
NOTA: FINEZA PREENCHER TODOS OS DADOS

Ficha que acompanhava cada uma das amostras de fígado enviadas ao laboratório de viscerotomia, contendo dados resumidos dos tecidos enviados, tais como a idade do falecido, as datas e horários do falecimento e da realização da punção. Estas informações cumpriam a função de revelar se o caso puncionado era indicado para o procedimento e se o mesmo havia sido feito de acordo com as normas do Serviço de Viscerotomia. Década de 1940.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

A princípio, as amostras eram enviadas para o Bahia Yellow Fever Laboratory, inaugurado em junho de 1928, em Salvador, no tempo em que as atividades da Rockefeller ainda estavam restritas ao Nordeste. Este laboratório funcionou até 1937, mas já em 1934 parte de suas atividades foi transferida para o Rio de Janeiro, para um espaço cedido pela Fundação Gaffrée Guinle no hospital que mantinha na Tijuca. Em março de 1937, os laboratórios da Bahia e do Rio foram unificados num novo prédio construído no *campus* do Instituto Oswaldo Cruz, com recursos do governo brasileiro e da agência norte-americana. As rotinas laboratoriais tinham se expandido consideravelmente. Incluíam agora o exame de milhares de espécimes de fígado; testagem de soro de sangue em camundongos e, às vezes, macacos, para se verificar a presença de anticorpos decorrentes de infecção natural ou das vacinações que começavam a ser praticadas; identificação de milhares de espécimes de mosquitos e outros artrópodes capturados pelo Serviço de Febre Amarela; estudo de infecções naturalmente adquiridas ou artificialmente induzidas em insetos, aves e mamíferos suspeitos de hospedar o vírus que grassava nas matas; preparação de mapas, gráficos e quadros estatísticos para balizar as ações profiláticas nas zonas urbanas e rurais do Brasil e, como veremos adiante, preparação em escala industrial da vacina com vírus recém-atenuado.

Assim, as amostras de fígado levadas ao laboratório de histopatologia, no segundo andar do Pavilhão Rockefeller, eram transformadas em sólidos blocos com a ajuda de parafina, depois cortadas em finíssimas lâminas no micrótomo e examinadas no microscópio, emitindo-se os laudos: "febre amarela" ou "negativo para febre amarela", ou, ainda, "provavelmente positivo. Fazer investigação de campo". Nesse caso, médicos como Fonseca da Cunha eram enviados à localidade onde tinha morrido o dono daquele órgão.

II-F-9

M.E.S.- D.N.S.- SERVIÇO NACIONAL DE FEBRE AMARELA

QUADRO DO SERVIÇO DE VISCEROTOMIA

SETOR: AMAZONAS ESTADO: AMAZONAS 1946

○ (cinza claro) POSTOS ÓTIMOS
○ POSTOS SATISFATÓRIOS. POSTOS QUE ENVIARAM AMOSTRAS. POSTOS QUE ENVIARAM DECLARAÇÕES.
● POSTOS DEFEITUOSOS.
● POSTOS NÃO PRODUTIVOS. POSTOS QUE NÃO ENVIARAM AMOSTRAS. POSTOS QUE NÃO ENVIARAM DECLARAÇÕES.
+ POSTOS COM NECROTÉRIO.
− POSTOS SEM NECROTÉRIO.

CLASSIFICAÇÃO / AMOSTRAS / DECLARAÇÕES DE ÓBITOS: JAN. FEV. MAR. ABR. MAIO JUN. JUL. AGO. SET. OUT. NOV. DEZ.

POSTOS	NECROTÉRIO
MANAUS	+
Ambrósio Aires	−
Barcelos	−
Benjamin Constant	−
Boca do Acre	+
Borba	+
Canutama	+
Carauari	+
Carvoeiro	−
Coari	+
Codajás	+
Eirunepé	+
Floriano Peixoto	−
Fonte Boa	−
Humaitá	+
Itacoatiara	+
Itapiranga	−
Janauacá	−
Lábrea	+
Manacapuru	+
Manicoré	+
Maués	+
Moura	−
Paredão	−
Parintins	+
São Paulo de Olivença	−
São Sebastião	−
Tabatinga	−
Tefé	+
Tupé	−
Uapés	+
Urucará	−
Urucurituba	+

F.A.-59

Quadro que aferia a *performance* dos postos de viscerotomia em funcionamento. Deveria ser afixado em todos os escritórios de setor do Serviço Nacional de Febre Amarela, onde mensalmente eram assinaladas a classificação e a produção de cada posto pelo respectivo setor administrador. Década de 1940.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Técnica de viscerotomia no laboratório do Serviço de Febre Amarela. Rio de Janeiro, julho de 1936.
Coc/Fiocruz

Porque muitas vezes não bastava só o diagnóstico histopatológico. ... alguns medicamentos produzem lesões no fígado semelhantes às do vírus da febre amarela. Principalmente certos vermífugos, o tetracloreto de carbono.... a gente ia lá para o Mato Grosso, Goiás, e fazia o histórico da doença, e aqui o laboratório dizia: “febre amarela” ou então “excluída a hipótese de febre amarela”. ... Quando surgia um caso é porque tinha pelo menos mais vinte ou trinta, ou talvez mais cem (ibidem).

O chefe do laboratório de histopatologia era, desde 1938, o dr. Madureira Pará. Quando havia dúvida sobre determinada amostra de fígado, além de se fazer a investigação de campo, uma duplicata era entregue a Magarinos Torres, a Osvino Penna ou, ainda, a Henrique Penna, que, além de chefiar a produção da vacina antiamarílica, possuía grande experiência como patologista, por haver desempenhado anteriormente esta rotina no laboratório da Bahia.

Objetos representando as três etapas fundamentais da técnica de viscerotomia, amplamente utilizada para o diagnóstico retrospectivo da febre amarela: no pote estão acondicionados em solução de formol fragmentos de fígado embrulhados em gaze, após o procedimento do corte de tecido que vai ser submetido à operação que dará origem ao bloco de parafina — processo que estabiliza o tecido propiciando seucorte para ser laminado. Na caixa de papelão ficam arquivados em envelopes os blocos de parafina, devidamente numerados e relacionados aos fragmentos que lhes deram origem. Após o corte do tecido em parafina, este é aderido à lâmina e corado, para se conseguir o contraste necessário à visão microscópica das células do tecido que serão analisadas. Potes, caixas e lâminas constituem a coleção histológica produzida e acumulada pela Rockefeller — que inclui toda a documentação proveniente dessa atividade, como protocolos, fichas médicas etc., considerada uma das maiores do mundo, contando cerca de quinhentas mil lâminas.
Fotos: Roberto de Jesus e Vinícius Pequeno
Objetos: Coleção de Febre Amarela/Departamento de Patologia/IOC/Fiocruz

Embora estivesse direcionado para a febre amarela, o serviço de viscerotomia possibilitou a descoberta ou mapeamento de outras doenças. O caso mais notório se deu com o próprio Henrique Penna, em Salvador. Ao examinar lâminas dadas como negativas por outros patologistas, deparou-se com uma lesão intrigante que o levou a revirar os seus livros franceses de patologia (Fonseca da Cunha, 2ª entrevista, fita 3, lado B). No clássico *Précis de Parasitologie*, de Emile Brumpt (Paris, Masson et Cie., 1910), viu que estava diante de um caso de leishmaniose visceral, também chamada calazar. Supunha-se, na época, que no Brasil só houvesse leishmaniose cutânea, que produz lesões profundas no nariz, nos lábios, no céu da boca. Penna publicou a descoberta no *Brasil-Medico* (n. 48, 1934, pp. 949-50) e, em 1962 foi homenageado no Instituto Oswaldo Cruz com a medalha Gaspar Vianna. (Este jovem cientista de Manguinhos, falecido prematuramente em 1914, dois ou três anos antes descrevera uma espécie nova de leishmânia — *Leishmania braziliensis* — e introduzira o tártaro emético na terapêutica das leishmanioses humanas.) A descoberta de Penna deu origem, em 1936, a uma comissão de estudos, financiada pelo industrial Guilherme Guinle e chefiada por Evandro Chagas, que investigou a doença no Norte do Brasil e na Argentina, publicando seu relatório no ano seguinte (Chagas, Cunha, Oliveira Castro, Castro Ferreira e Romaña, 1937, pp. 321-90)[21].

Mapa do Brasil indicando a distribuição de casos de atrofia hepática encontrados pelo Serviço de Viscerotomia entre 1930 e 1942, alguns deles relacionados ao surto epidêmico de icterícia ocorrido no Espírito Santo em 1940.
Foto: Sílvio Cunha
Coc/Fiocruz

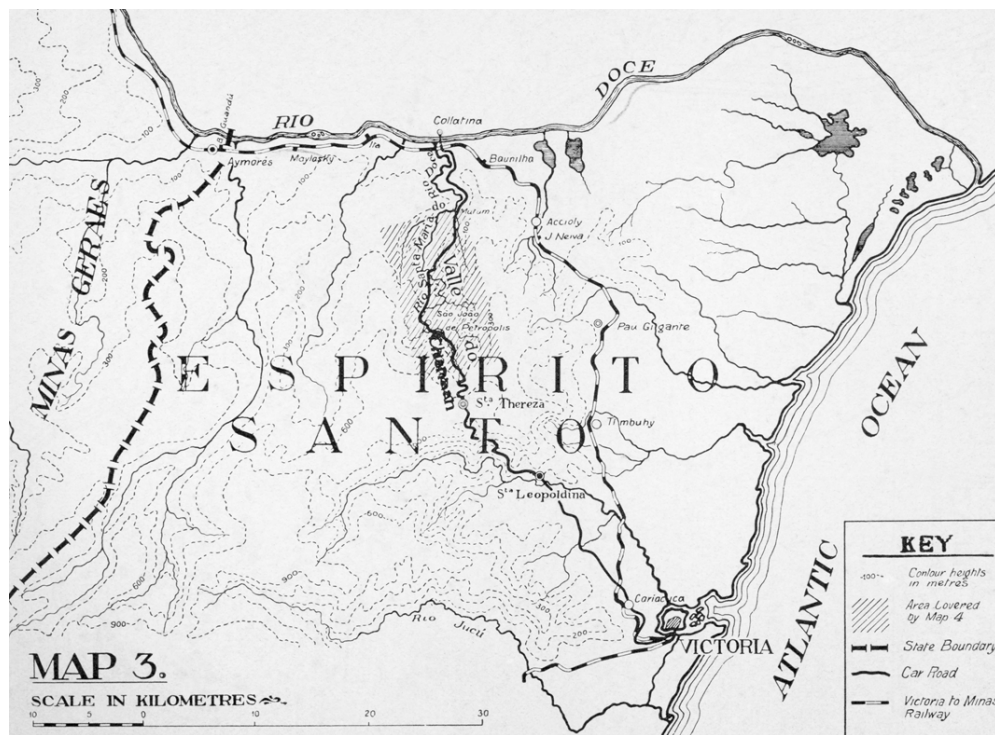
Localização de 1.349 postos de viscerotomia distribuídos pelo Brasil no final do ano de 1949.
Smith in Strode, 1951, p. 594.

O vale do Canaã e a descoberta da febre amarela silvestre

As viscerotomias e os testes de imunidade confirmaram a suspeita de que a febre amarela constituía problema muito mais extenso do que se imaginava. As massas humanas deslocadas

pelas migrações internas estavam transportando o vírus para o litoral, e multiplicando a infecção de pessoas não imunes, o que fatalmente redundaria na recriação de um quadro epidêmico tão grave quanto o do século XIX. Além de demonstrarem que a febre amarela grassava endemicamente em quase todo o país, estas investigações demoliram outro axioma básico: o *Aedes aegypti* não era o único transmissor da doença.

A transmissão "exclusiva" pelo mosquito constituíra o divisor de águas entre a época de Domingos Freire, João Batista de Lacerda e outros caçadores de micróbios, e a de Oswaldo Cruz, que se converteu no mito da ciência brasileira em larga medida, graças ao 'experimento' bem-sucedido que conduziu na cidade do Rio de Janeiro para provar a validade da teoria de Finlay. As certezas inflexíveis que o grupo de Oswaldo Cruz sustentou no Congresso Médico de 1903, e que nortearam a campanha conduzida pela Rockefeller nas três décadas seguintes, desabaram no vale do Canaã, no interior do Espírito Santo.

Em dezembro de 1930, o diretor do Departamento de Saúde Pública do Espírito Santo, dr. Álvaro Mello, notificou casos suspeitos de febre amarela no município de Santa Teresa. O Serviço de Febre Amarela de Vitória não deu muita importância ao caso. Em janeiro de 1932, A. W. Walcott esteve no Espírito Santo para organizar a viscerotomia no estado, e foi a Santa Teresa para investigar a denúncia de Mello. Como não encontrou o *Aedes aegypti*, decidiu que não valia a pena instalar um posto ali.

Mapa do estado do Espírito Santo focalizando a região do município de Santa Teresa, local onde os primeiros casos suspeitos de febre amarela foram notificados, ainda no final de 1930. Por ser uma região com comprovada ausência do mosquito *Aedes aegypti*, as investigações aí não se desenvolveram. Em 1932, foi confirmada uma epidemia na região do vale do Canaã, fato que detonou uma séria investigação que acabou por redefinir concepções que vinham sustentando os estudos epidemiológicos da febre amarela, substituindo-as por novos dados, como a existência da modalidade silvestre da doença, a partir de então reconhecida como a sua forma mais comum.
Collected Papers, V. III, p. **559**

A característica mais notável da região, imortalizada por Graça Aranha no romance *Canaã*, são os vales íngremes e estreitos formados pelo Santa Maria e outros rios, ao descerem as encostas da serra para afluírem ao rio Doce, na parte central do estado. A rodovia que ligava Vitória a Colatina galgava Santa Teresa e atingia o alto do vale do Canaã, a mais de setecentos metros, de onde se descortinava um cenário que Soper qualificaria como "de conto de fadas", com encostas verdejantes e depressões íngremes, por onde corriam rios caudalosos, em cujas margens se erguiam esparsas habitações humanas (Soper et al. 1993, p. 560). Walcott fez aquele caminho, contemplou a bela paisagem, mas, como o Moisés do Velho Testamento, deu as costas ao vale do Canaã, imaginando que lá nunca brotaria a febre amarela.

Em 3 de março de 1932, um médico da Saúde Pública do Estado diagnosticou outro caso de febre amarela no vale. O exame do tecido hepático da vítima, feito pelos drs. Amadeu Fialho e N. C. Davis, confirmou o diagnóstico clínico. Logo morreram mais duas pessoas, e os testes de imunidade feitos em macacos *rhesus*, no laboratório da Bahia, removeram as últimas dúvidas quanto à existência de uma epidemia de "tifo negro", que era como os nativos chamavam a doença. Fred Soper, Henrique Penna, E. Cardoso, J. Serafim Jr., Martin Frobisher Jr. e J. Pinheiro deram início a minuciosas investigações no vale do Canaã. Para verificar a distribuição da imunidade, colheram mais de seiscentas amostras de sangue entre as pessoas residentes na área. O *Aedes aegypti* não foi encontrado e, assim, em horas diversas do dia e da noite, foi feita a captura de mosquitos dentro das casas, para se determinar quais as espécies mais comuns. Os magros resultados desta abordagem desviaram a atenção dos investigadores para outros insetos hematófagos — triatomas, percevejos, pulgas, carrapatos — e para mosquitos de hábitos não domiciliares. Os mais prováveis suspeitos foram os flebótomos, mas fracassaram as experiências feitas por Frobisher pela dificuldade de conservar vivos os espécimes capturados no vale e fazê-los tomar uma segunda refeição de sangue (Franco, 1969, p.124).

No trabalho publicado em 1933, Soper e colaboradores apresentaram a "explicação mais lógica" para a epidemia no vale do Canaã: de tempos em tempos, o vírus era introduzido aí a partir de áreas próximas com *Aedes aegypti*, onde a febre amarela grassava de forma endêmica mas silenciosa. No vale, o vírus era transmitido por um ou mais vetores muito disseminados, porém ineficientes, já que os casos nunca alcançavam densidade comparável à das epidemias urbanas. Das espécies de mosquitos incriminadas em laboratório como potenciais vetores, somente o *Aedes (Ochleratatus) scapularis*, Rondani, e o *Aedes (Taeniorhynchus) fluviatilis*, Lutz, existiam na área em número suficiente para merecer consideração. O primeiro foi encontrado com maior freqüência, e por isso era considerado a espécie mais perigosa (Soper et al., 1933, p. 585).

As observações feitas no vale do Canaã exigiam a revisão de concepções basilares sobre a epidemiologia da febre amarela. Ela não dependia só do *Aedes aegpty*, não era necessariamente uma doença urbana, nem sequer uma doença domiciliar. "Pode persistir numa comunidade rural por meses e desaparecer espontaneamente, devido a alguma falha do hospedeiro intermediário, deixando larga percentagem da população local não imune ... A possibilidade de endemicidade rural duradoura, mais ou menos independente de movimentos de população, não deve ser subestimada no futuro" — escreveram Soper e colaboradores.

Um dos aspectos que mais os surpreendeu foi "a baixa percentagem de testes de proteção positivos em combinação com ampla disseminação da doença. Não será mais séria, do ponto de vista da eliminação final da febre amarela numa área, uma epidemia deste tipo, que arde lentamente, do que a epidemia explosiva, que rapidamente desaparece por haver consumido seus hospedeiros humanos?". A descoberta que tinham feito causava "forte desapontamento entre os trabalhadores que, em face das repetidas demonstrações em laboratório da capacidade infectante de outras espécies, consolavam-se com as palavras de Carter: "Considerando o invariável desaparecimento da febre amarela quando esta espécie (*Aedes aegypti*) — e somente esta espécie — é

suficientemente controlada, parece quase certo que nas Américas nenhum outro mosquito relacionado de perto com o homem é vetor" (ibidem, pp. 584-5).

A significação epidemiológica da febre amarela que Soper mais tarde denominaria de "silvestre", foi realçada pelo estudo feito, ainda em 1932, pelo dr. Gastão Cesar, do Serviço de Febre Amarela, no vale do Amazonas, onde obteve 35,6% de testes de proteção positivos nas amostras de sangue colhidas entre os indígenas da região, sem que encontrasse um foco sequer de *Aedes aegypti* (Franco, 1969, 124).

Lowy sustenta, com razão, que a derrocada do dogma da transmissão exclusiva pelo *Aedes aegypti* não teria ocorrido se não houvesse ferramentas que magnificassem a presença do vírus — análises histológicas do fígado de pessoas mortas e testes de proteção com o sangue dos vivos. É preciso acrescentar que essa mudança de ponto de vista também se deveu ao crescente ceticismo dos médicos brasileiros que se insurgiram contra o dogma sustentado pelos dirigentes da Fundação Rockefeller na década de 1920. O fermento da dúvida exacerbou-se com a publicação por Adolfo Lutz, em 1928, de observações que tinha feito em 1899, no interior do estado de São Paulo, sobre casos de febre amarela sem *Stegomyia fasciata* (nome que tinha, na época, o *Aedes aegypti*), "cabendo, provavelmente, o papel de transmissor a mosquitos do mato, mais ou menos parentes" (Lutz, 1928, p. 130).

O mapa epidemiológico que se foi desenhando entre 1930 e 1937 acabou por modificar os termos da equação imperante nas décadas anteriores: a febre amarela silvestre parecia ser a modalidade comum da doença, e a urbana, apenas uma manifestação anormal, que tenderia a se extinguir quando se exaurisse a massa de indivíduos não imunes ou quando se erradicasse o *Aedes aegyti*.

A erradicação da febre amarela foi concebida, desde o início, como um programa continental e, até mesmo, intercontinental. O mapa do terreno onde se daria a campanha modificou-se drasticamente depois de 1932. Seus principais elementos tinham sido cidades irradiantes conectadas por meio de navios, trens e, logo, pelo meio de transporte mais moderno, os aviões. A febre amarela silvestre parecia formar grandes manchas endêmicas, interligando regiões e países, e ondas que, de tempos em tempos, por mecanismos de transmissão ainda obscuros, varriam grandes extensões, avançando perigosamente das matas e florestas para as cidades do litoral.

Dr. Henrique de Azevedo Penna (o segundo a partir da esquerda), ao lado de outros médicos e técnicos durante trabalho de campo para a Fundação Rockefeller. Goiás, 1935. Coleção Família Penna

Nos primeiros anos após a unificação dos serviços, sob o comando de Soper, pareceu que não haveria necessidade de levar as medidas de controle ao Amazonas, Acre, Goiás, Mato Grosso, ou ao Sul do país, mas à medida que a viscerotomia, os testes de proteção e outros componentes da maquinaria antiamarílica iam revelando os contornos da febre amarela silvestre, tornou-se necessário atuar em todas essas frentes — "exceto talvez o RGS", escrevia Soper, em fins de 1938. No ano seguinte, este estado brasileiro, o Rio Grande do Sul, e também Misiones, na Argentina, foram incluídos na lista das regiões expostas à doença (Soper, 1942, p. 2).

O Serviço de Febre Amarela passou a distinguir três cenários epidemiológicos diferentes. O mais tradicional era o da doença urbana transmitida pelo *Aedes aegypti*, restrito às cidades litorâneas.

O segundo, reconhecido no decurso dos anos 1920, à medida que se iam multiplicando as anomalias no paradigma vigente, era o da doença rural endêmica, principalmente no interior do Nordeste, transmitida pelo *Aedes aegypti* e ocasionando mortes sobretudo entre crianças. Esta febre amarela resistiu à campanha levada a efeito nas cidades selecionadas à luz da teoria dos focos-chave. Só em agosto de

Família de Augusto Elias de Oliveira, morto em decorrência de febre amarela.
Fazenda Brejão, Anápolis, GO, 31 de agosto de 1935.
Coc/Fiocruz

Um gato-do-mato é retirado do alçapão tosco e colocado na gaiola de transporte, para em seguida ser encaminhado ao laboratório para exames.
Setembro de 1936.
Foto: R. M. Gilmore
Coc/Fiocruz

1934, depois que a campanha foi estendida às pequenas cidades do interior, a viscerotomia deixou de revelar casos fatais no Nordeste (Soper, 1939b, p. 6).

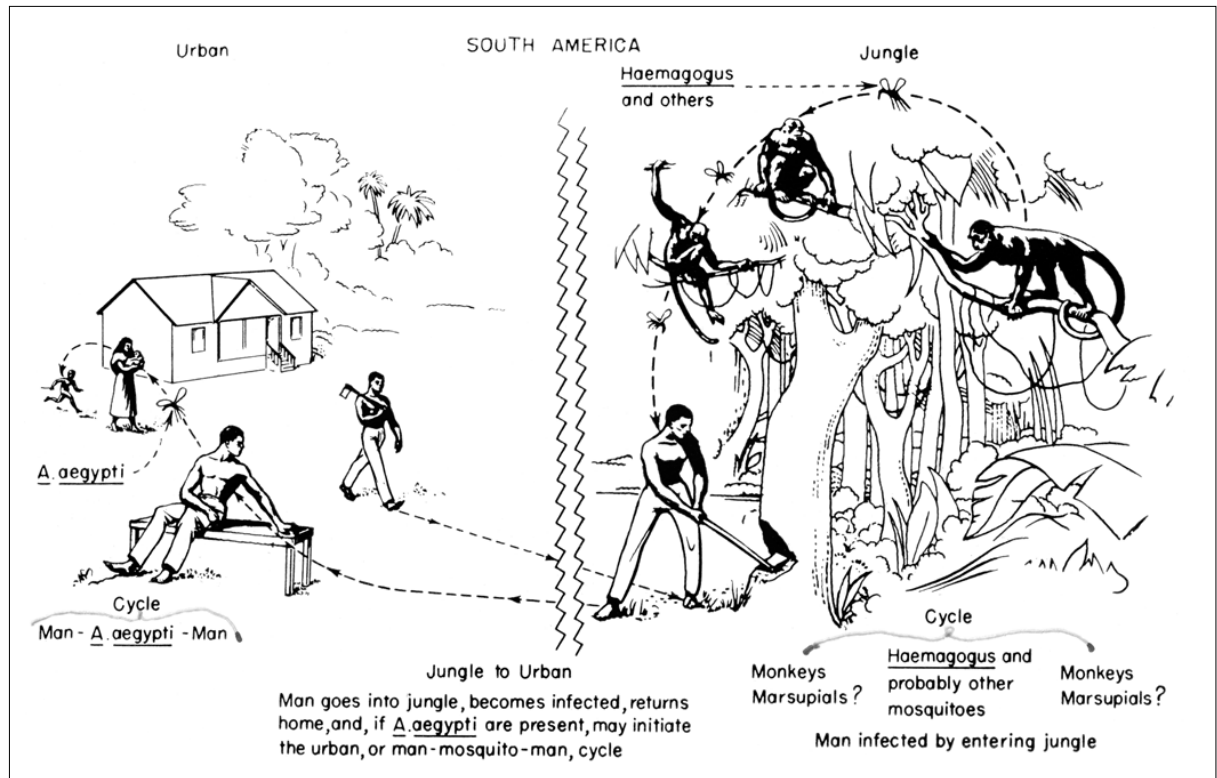
O terceiro cenário só se tornou visível depois de 1932. O vírus da doença se alastrava por áreas enormes de mata, tendo como hospedeiros os macacos e certamente outros vertebrados, e insetos ainda mal conhecidos. A febre amarela silvestre atacava e, às vezes, matava as pessoas que ingressavam na floresta, principalmente adultos, em regiões tão afastadas quanto Acre, ilha de Marajó e Rio Grande do Sul, formando vasto reservatório de vírus para a eventual reinfestação das aglomerações urbanas, via *Aedes aegypti* (ibidem, pp.6-7).[22]

Os estudos de campo e laboratório logo revelaram que febre amarela urbana e silvestre eram clinicamente idênticas, causadas pelo mesmo vírus, produziam perfeita imunidade cruzada e lesões praticamente idênticas no homem e nos animais de experiência. Verificou-se que várias cepas de vírus selváticos podiam ser transmitidos pelo *Aedes aegypti*, e que algumas espécies de mosquitos da mata transmitiam o vírus da febre amarela urbana.[23] Havia, porém, uma diferença essencial: esta última era transmitida no interior ou ao redor das moradias humanas, e "quase que certamente" (os textos da época trazem esse grão de dúvida) dependia apenas do ciclo homem — *Aedes aegypti* — homem. A febre amarela silvestre era adquirida, em geral, longe da casa, e dependia de ciclos de infecção em que nem o homem nem o *Aedes aegypti* eram elos essenciais (ibidem, p.7). Em 1938, na X Conferência Sanitária Pan-Americana, Soper registrou:

> Teoricamente, pode-se admitir que a febre amarela sem *Aedes aegypti* ocorra longe das matas, por isso que se podem encontrar vetores eficientes, tais como o *Aedes scapularis*, em lugares onde não há mata. Na prática, entretanto, não se têm observado surtos em localidades completamente limpas de mata e, em quase todos os casos observados, pode-se provar que as vítimas estiveram em contato pessoal com ela. O fato de não terem ocorrido longe das matas surtos de febre amarela transmitidos por insetos outros que o *Aedes aegypti* faz pensar que o contato dos outros vetores com o homem não é suficientemente íntimo para manter o vírus mediante o simples ciclo de infecção homem — vetor — homem,

Gaiola para captura. Ilha de Marajó, PA.
Coc/Fiocruz

Aspecto das redondezas da casa onde morreu um homem, vítima de febre amarela em área rural, cena recorrente no arquivo fotográfico da fundação, a partir da verificação da forma silvestre da doença. Na verdade, a cena é representativa da condução dos estudos, que passam a valorizar a relação entre a habitação e a floresta que a cerca com proximidade, relação essa típica do processamento do ciclo silvestre da doença. Itabuna, BA, 1 de outubro de 1943.
Foto: Dr. D. E. Davis
Coc/Fiocruz

Desenho que ilustra a urbanização da forma silvestre da febre amarela, apontando os vetores e agentes responsáveis pelo ciclo da doença.
Taylor in Strode, 1951, p. 536

> e que o hóspede ou hóspedes animais, responsáveis pela existência da febre amarela sem o *Aedes aegypti* sejam animais silvestres (ibidem, pp. 7-8).

As incógnitas deste problema motivaram um vasto programa de investigação envolvendo virologistas, zoólogos e entomólogos, que se prolongou até, pelo menos, os anos 1950, com intensa troca de informações entre os pesquisadores que atuavam nos continentes americano e africano. Muitas dessas incógnitas continuam a desafiar os epidemiologistas que lidam com a febre amarela hoje. Mas tudo indica que houve solução de continuidade e conseqüente empobrecimento naquele programa multidisciplinar de pesquisas desde que zoólogos, entomologistas e anotomopatologistas deixaram de participar dele na mesma medida em que o faziam.

Isso se deveu, em parte, à diminuição da relevância científica e sanitária da febre amarela durante a transitória erradicação do *Aedes aegypti* no Brasil (1955-1968) e em outros países do continente, à voga do DDT como panacéia para a erradicação de espécies transmissoras de doenças,[24] e certamente, também, à crise das instituições de pesquisa biomédica brasileiras e à inconsistência das políticas de saúde implementadas nesse mesmo período.

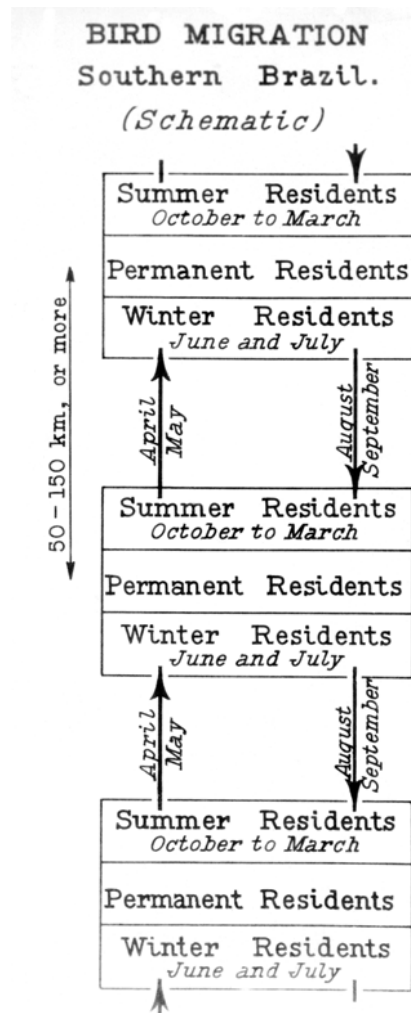



Gráfico indicando a migração de pássaros no Sul do Brasil. Em determinado momento dos estudos epidemiológicos, foi levantada a teoria, hoje imputada ao dr. Austin Kerr, da Fundação Rockefeller, com relação ao transporte do vírus da febre amarela pelos pássaros, para se tentar compreender o mistério que cercava os chamados "reservatórios de vírus". Compreender isso significava entender de que forma se dava a distribuição da doença entre regiões distantes, e o que ocasionava o aparecimento de surtos epidêmicos que espocavam aqui e ali em curtos intervalos. Essa teoria suscitou uma série de estudos que contavam com a captura e sangria daqueles animais, estudos que deram origem a uma coleção de aves preservada e tratada pela Fundação Rockefeller. Paralelamente, foi feito um trabalho com captura de mosquitos presentes em correntes aéreas acima das árvores, ou seja, em zonas muito altas nas florestas. Para dar conta dessa tarefa, foram confeccionadas, pelo próprio pessoal do Serviço de Febre Amarela, pipas produzidas com filó que, acionadas, faziam vôos para captura dos mosquitos. A pertinência da teoria não foi comprovada. 1943.
Fotos: Sílvio Cunha
Coc/Fiocruz

Mosquiteiro colocado sobre árvore durante estudos e captura de mosquitos na Fazenda da Boa Fé, Teresópolis, RJ, 12 de março de 1943.
Foto: Dr. D. E. Davis
Coc/Fiocruz

Desde 1928 sabia-se que outros mosquitos além do *Aedes aegypti* podiam transmitir o vírus da febre amarela urbana (Bauer, 1928, pp.261-82). Após a descoberta da febre amarela silvestre, iniciaram-se amplos estudos sobre os insetos hematófagos mais comuns nas localidades afetadas pela doença. A princípio, foram infrutíferas as experiências com insetos capturados nas matas e levados a picar animais em laboratório, ou inoculados neles depois de serem triturados e diluídos (Soper, 1939a, p.18; 1939b, p.10). No começo de 1938, o vírus foi isolado em macacos picados pelo *Haemagogus capricorni* e pelo *Aedes leucocelaenus*, e em camundongos nos quais se tinha inoculado um grupo de *Sabethines* (Shannon, Whitman e França, 1938, pp. 110-1). Diversos mosquitos foram artificialmente infectados, mas até então somente aquelas três espécies tinham sido encontradas com infecção natural (ibidem). A princípio, os entomologistas ficaram surpresos com a pobreza de mosquitos encontrados nos ambientes onde grassava a febre amarela silvestre. Na Colômbia se verificou que capturas feitas na floresta, a pequena altura do chão, revelavam a existência de poucos mosquitos, mas grande quantidade era encontrada na copa das árvores (Soper, 1942, p. 5). Novas metodologias de captura levariam à identificação de muitas outras espécies associadas à transmissão não apenas da febre amarela — neste caso, especialmente as do gênero *Haemagogus* — como de outras arboviroses (Consoli e Oliveira, 1994, pp.102-34).

Um tipo de alçapão para captura de mosquitos, utilizando um cavalo como isca. Anápolis, GO, 1938.
Foto: Dr. Gastão César
Coc/Fiocruz

Captura de mosquitos hematófagos com isca humana na mata da Fazenda Guinle. Teresópolis, RJ, 29 de novembro de 1942.
Coc/Fiocruz

Localidades no Brasil onde foram capturadas espécies do mosquito *Haemagogus*, um dos vetores mais conhecidos da febre amarela silvestre.
Whitman in Strode, 1951, p.270

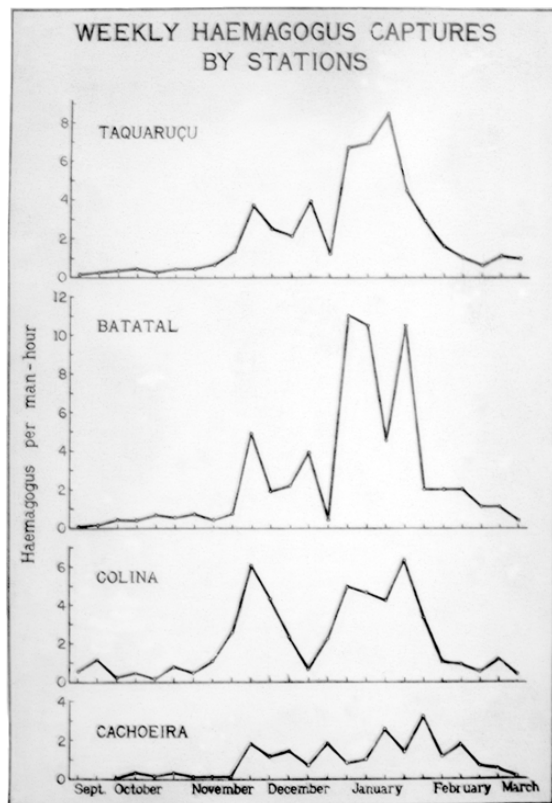



Gráfico mostrando capturas semanais do mosquito *Haemagogus*, o principal entre os vetores conhecidos da forma silvestre da febre amarela, utilizando isca humana. Os índices de captura estão relacionados às diversas estações de estudo na região de Passos, MG, entre 1945 e 1946. Essa região foi escolhida para as investigações entomológicas e zoológicas, porque situava-se no caminho da epidemia de febre amarela silvestre, que se propagou entre 1934 e 1940 pela bacia amazônica nos estados de Mato Grosso e Goiás, em direção ao Sul do país. Nova epidemia irrompeu na região em 1944, inaugurando-se então o laboratório de campo à frente desta outra vaga de febre amarela silvestre, com o objetivo de iniciar as investigações antes que o vírus chegasse à região. Lá estiveram Henry W. Kumm, Ottis R. Causey, Hugo W. Laemmert Jr., G. S. Hayes, entre outros.
Foto: Machado
Coc/Fiocruz

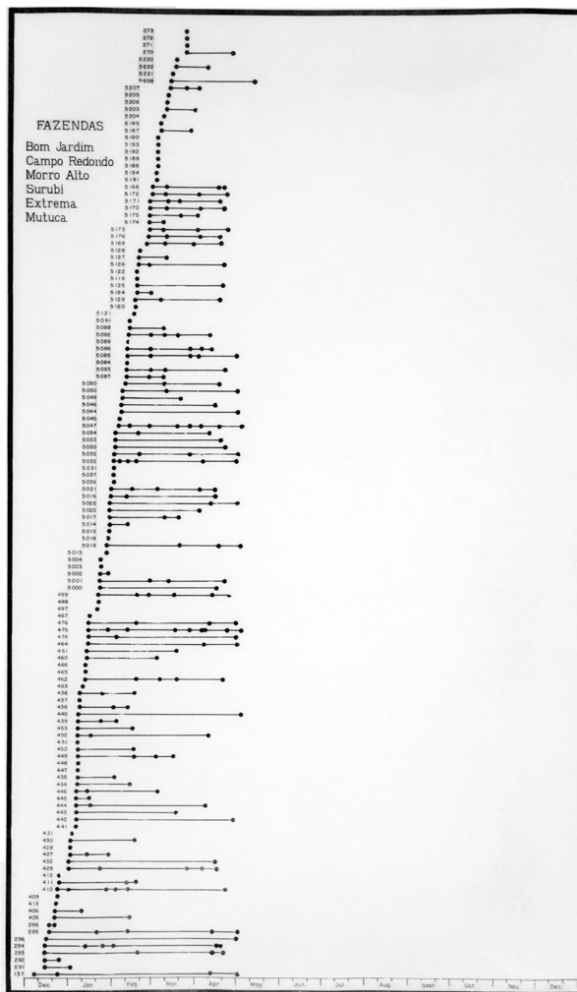



Gráfico demonstrando número de vezes em que macacos *cebus* foram recapturados em Passos, MG, entre 1945 e 1946.
Foto: Machado
Coc/Fiocruz

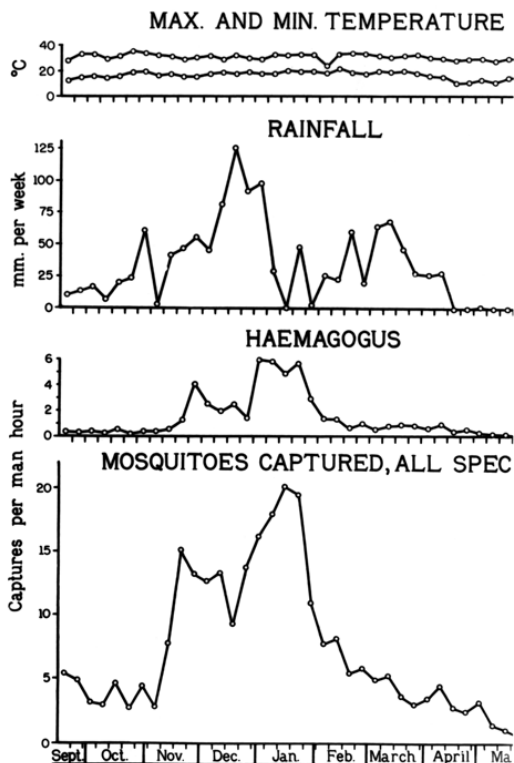



Gráfico demonstrando a relação mensal entre as condições meteorológicas e as capturas de *Haemagogus* e outros mosquitos com isca humana. Passos, MG, julho de 1946.
Foto: C. G. Inman
Coc/Fiocruz

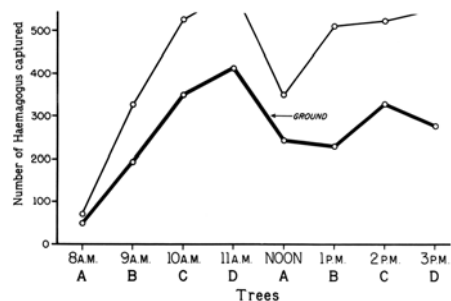



Gráfico indicando a quantidade de mosquitos de diferentes espécies capturados em florestas na região de Passos, MG, julho de 1946.
Coc/Fiocruz

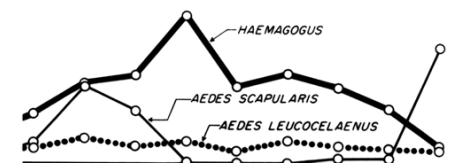



Gráfico mostrando a percentagem de mosquitos capturados por mês em relação às chuvas. Passos, MG, julho de 1946.
Foto: C. G. Inman
Coc/Fiocruz

MOSQUITOES OF ALL SPECIES
RAINFALL
Oct. Nov. Dec. Jan. Feb. March April May June

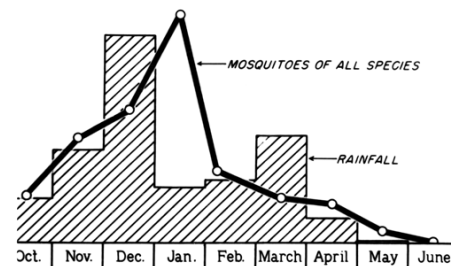
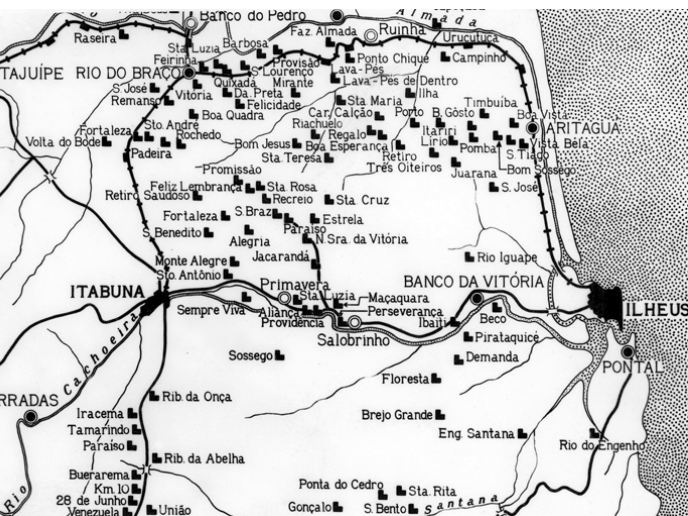
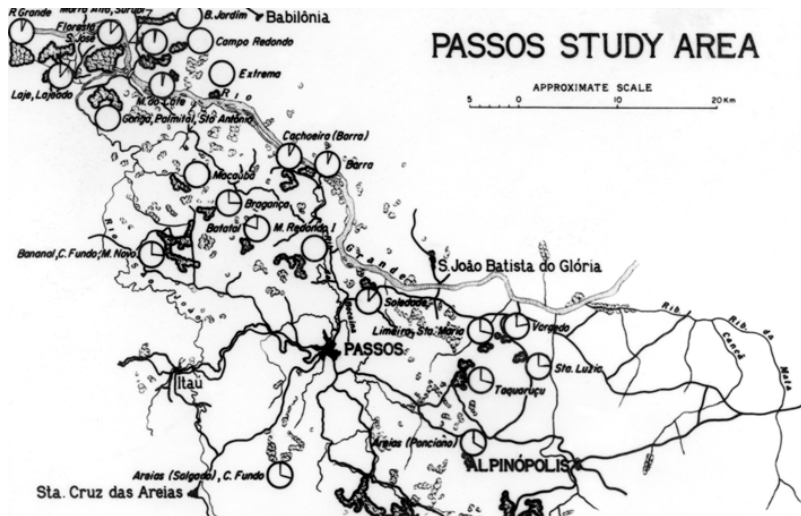
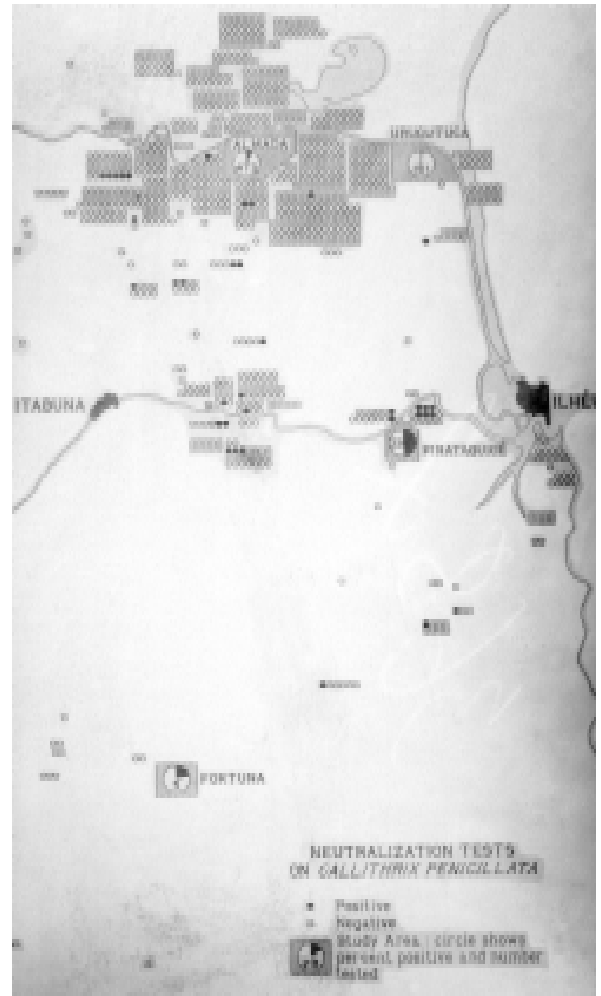



Gráfico mostrando o número de *Haemagogus* capturados no chão e em árvores por hora de capturas. Passos, MG, julho de 1946.
Foto: C. G. Inman
Coc/Fiocruz

A coleta sistemática de amostras de fígado e os estudos sobre a distribuição da imunidade foram deslanchados em 1931, em diversos países sul-americanos, quando ainda não se sabia da existência da febre amarela silvestre. O reconhecimento de sua extensão e peculiaridades deveu-se, em larga medida, ao exame histopatológico das amostras de fígado — diagnosticando-se casos fatais com segurança, desenhavam-se as áreas infectadas no momento em que eram infectantes — e das provas de proteção, que permitiam determinar a distribuição anterior da febre amarela a partir da imunidade adquirida por pessoas que haviam tido a infecção. Certificando só os casos fatais, a viscerotomia iluminava uma pequena parte apenas dos casos que realmente ocorriam. As investigações sobre a imunidade 'enxergavam' as pessoas que tinham sobrevivido à febre amarela ou que tinham hospedado o vírus sem apresentar sintomas.

Quando o Serviço de Viscerotomia chamava a atenção dos cartógrafos do laboratório central para determinada região, o surto era dimensionado através de cuidadosa investigação de campo, envolvendo estudos clínicos, inoculações em animais suscetíveis e provas de proteção repetidas (Soper, 1939a, p. 7). A relação era de mão dupla: fazia-se a viscerotomia nas regiões em que a investigação do poder protetor do soro indicasse a existência passada da doença.

Em 1939, usavam-se dois processos: os camundongos eram inoculados em campo com o soro do sangue suspeito e enviados imediatamente ao laboratório; ou se enviavam ao laboratório vênulas com o sangue dos casos suspeitos, em garrafas térmicas com gelo e sal, para que lá se fizesse a inoculação nos animais de experiência.[25]

Mapa de Ilhéus, BA, mostrando as fazendas onde foram colhidos soros humanos para diagnóstico da presença do vírus da febre amarela. Julho de 1946.
Foto: C. G. Inman
Coc/Fiocruz

Mapa de Passos, MG, mostrando percentagem de macacos *cebus* que apresentaram soros positivos até junho de 1946.
Foto: C. G. Inman
Coc/Fiocruz

Mapa localizando os resultados de testes com soro humano nas regiões e relacionando-os à vegetação variada, provavelmente etapa de trabalho para realização de diagnóstico da presença do vírus circulante. Pesquisa realizada entre novembro de 1943 e maio de 1944 pelo laboratório de estudos epidemiológicos situado na cidade de Ilhéus, BA, e apresentada pelo dr. Taylor.
Foto: Antenor Batalha
Coc/Fiocruz

Mapa indicando resultados de provas de proteção feitas em macacos, apresentados pela relação entre o total de testes realizados e o percentual positivo. Pesquisa realizada pelo laboratório de estudos epidemiológicos situado na cidade de Ilhéus, BA, e apresentado pelo dr. Taylor. 1945
Foto: Antenor Batalha
Coc/Fiocruz

Aspectos de sítios, fazendas, estradas e vegetação da região que cerca a cidade de Ilhéus, BA, cenário de uma abrangente pesquisa sobre a febre amarela na década de 1940.

Essas pesquisas epidemiológicas visavam, entre outras coisas, a detectar se a região era ou não propícia ao aparecimento da doença; produzir um quadro de imunidade da região; investigar a participação de animais no seu ciclo silvestre, para se tentar chegar aos vetores e hospedeiros que participavam daquele ciclo etc. Em todos esses estudos, a relação doença/ambiente era muito valorizada. Levantamentos de vários tipos foram efetuados, produzindo amplo material proveniente das pesquisas — biológicos ou não. Essa série de imagens é um exemplo de como foram utilizados diversos dispositivos que auxiliassem a produção do conhecimento que então se buscava obter, dentre eles, a fotografia. Produzidas em série, processadas e coladas no verso de fichas catalográficas contendo informações básicas sobre seu conteúdo, as imagens cumpriam uma função basilar nos trabalhos da Fundação Rockefeller no Brasil: a descrição. Segundo depoimento do dr. José Fonseca da Cunha, médico que trabalhou em campo para a Rockefeller, no desenvolvimento de uma pesquisa epidemiológica, por vezes os médicos tinham que se deslocar de uma cidade a outra e nessas ocasiões era atribuição do funcionário ir descrevendo num caderno ou diário a paisagem que via: "Saí em direção a Divinópolis. Então, assentado ao lado do motorista com caderno, lápis na mão, indicava a quilometragem do carro e dizia:'do lado direito um capão do mato, na altura de grande extensão ou de pequena extensão, do lado esquerdo terreno plano próprio para cultura', mas dali a quinze minutos, ou vinte minutos, ou meia hora, dependia das mudanças que eu fosse observando, 'do lado esquerdo capão de mato bastante denso e com possibilidade de existência de mosquitos na região'. Mais adiante: 'quilômetro tal', assim até chegar ao final da viagem, era um trabalho muito cansativo. Era uma espécie de um retrato da região através da minha descrição".

A fundação contou com um eficiente aparato técnico-administrativo, que dotou a organização de uma eficiência ímpar no controle das informações provenientes das atividades médico-científicas em andamento. Nesse aparato destacamos a rotina institucional que determinou diversas formas de descrição das atividades, que poderiam apresentar-se de forma escrita — diários, relatórios, *papers*, *surveys* — ou visual — fotografias, mapas, gráficos, desenhos. Se partirmos em busca da compreensão dos motivos que regem o cumprimento de simples rotinas institucionais, talvez encontremos algumas chaves de compreensão das noções que sustentavam tais práticas. Assim, ao lado dos documentos de trabalho produzidos em série, a fotografia era um poderoso auxiliar na tarefa de descrição, na tentativa de se descortinar, num país de dimensões continentais, os cenários possíveis de manifestação da doença. Além disso, a possibilidade de se obter um inventário visual sobre o problema, aliado a toda a estrutura de descrição manuscrita, ampliava sobremaneira as possibilidades de conhecimento, mas sobretudo de controle tanto real dos estudos — maior pluralidade de observações – quanto simbólico das paisagens fotografadas — pela simples posse e descrição de suas imagens. Acima de tudo, porém, a imagem fotográfica serviu para registrar, como num texto subliminar, o funcionamento endógeno da instituição: os serviços, atividades, dispositivos mobilizados para as várias operações, etc., além de apresentar a relação instituição/população a partir de seu próprio ponto de vista. Evidentemente sem possuir uma consciência clara desses atos, na verdade a Fundação Rockefeller acabou por ajudar a construir uma memória visual sobre si mesma e sobre o problema com o qual se defrontou, com muita eficiência, seja na forma sistemática com que pacientemente produziu e processou todos os materiais e registros de sua atuação — incluindo não só fotos mas também as coleções e os escritos produzidos —, seja na própria valorização da função desses materiais nos trabalhos empreendidos.

Fotos: Dr. D. E. Davis
Coc/Fiocruz

Provas de proteção repetidas de tempos em tempos eram usadas para revelar a presença da febre amarela em regiões suspeitas. Em Mato Grosso, por exemplo, se tinham encontrado pessoas com prova de proteção negativa em 1934, mas positiva após os surtos de 1936 e 1937. Teria sido impossível afirmar que a febre amarela estivera na região sem estes testes, "porque não se observaram, então, casos no período inicial ... nem se apresentaram casos fatais que, pela viscerotomia, permitissem confirmar a natureza da doença". Soper julgava que a vacinação crescente dos habitantes das regiões infectadas acabaria por inviabilizar a sensibilidade deste método de rastreamento das epidemias de febre amarela silvestre. Outro método, mais dispendioso, consistia em manter animais suscetíveis presos em gaiolas, em certos pontos do território, para que servissem de sentinelas (ibidem, p. 19).

Nos trabalhos de campo para o estudo da febre amarela, não raro os obstáculos de toda ordem se impunham, fato que obrigava o *staff* a uma postura aberta aos improvisos, o que gerou soluções bastante criativas, realizadas com habilidade, como a escada construída para o acesso seguro às árvores. Na outra imagem, auxiliares do Serviço de Febre Amarela colocam gaiolas nas árvores nas quais seriam depositados os "macacos sentinela", geralmente da espécie *rhesus*, sabidamente suscetíveis ao vírus, para serem picados por mosquitos infectados nas florestas. Esses procedimentos tornavam possível a realização dos exames de prova de proteção em laboratório, usados para revelar a presença de febre amarela em regiões suspeitas. Fazenda Colina, MG, 1945 e Anápolis, GO,1938.

Foto: Machado

Foto: Dr. Gastão César

Coc/Fiocruz

A febre amarela silvestre humana, já vimos, era "secundária" a epizootias silvestres. Atingiam apenas alguns homens que freqüentavam a floresta povoada de animais infectados. Portanto, as vagas de febre amarela silvestre não podiam ser rastreadas com precisão pelos instrumentos que serviam tão bem para mapear as epidemias humanas. As provas de proteção passaram, então, a ser usadas para se determinar também a imunidade dos animais silvestres, dando, assim, uma idéia mais nítida do tempo da última passagem do vírus pela floresta, já que os animais viviam menos que os homens e se reproduziam mais rápido (Soper, 1942, p.2).

Estas provas constituíam uma das principais ferramentas das investigações zoológicas que buscavam determinar os hospedeiros vertebrados do vírus, estudando-se a incidência de diferentes espécies nas regiões onde havia ou tinha havido casos em humanos. A epidemia que varreu o Sul e Sudeste do Brasil em 1938 foi sinalizada por relatos de elevada mortalidade entre macacos guaribas (gênero *Alouata*). Em laboratório, verificou-se que eram, de fato, muito suscetíveis à doença. Nas provas de proteção feitas, até 1938, em 1.212 macacos de várias espécies procedentes de 54 localidades do Brasil e Bolívia, 189 (15%) foram positivas, confirmando a suspeita de que estes animais eram os mais importantes hospedeiros vertebrados do vírus na selva.

Diagrama utilizado em experiência de transmissão de mosquitos infectados com o vírus da febre amarela para sagüis, com a finalidade de estudar o ciclo "sagüi — *aedes* — sagüi". 1945.
Coc/Fiocruz

Alina Perlowagora, médica de origem polonesa que trabalhava com o dr. Thomas P. Hughes nas pesquisas sobre febre amarela da Fundação Rockefeller, com um macaco guariba, capturado em Paracatu, MG. 1946.
Foto: Dr. T. P. Hughes
Coc/Fiocruz

Uma fêmea de macaco *cebus* capturada para estudos laboratoriais. A espécie *cebus* participava das provas de proteção em alternativa ao macaco da espécie *rhesus*, que era importado e, conseqüentemente, muito caro. Apucarana, PR. 1948.
Coc/Fiocruz

Embora fossem ainda incipientes os estudos zoológicos e entomológicos em 1942, Soper supunha que os mecanismos de transmissão e circulação do vírus na selva fossem similares aos da febre amarela urbana.

> Se não fora a permanência do vírus através do inverno, e a aparente disseminação da infecção durante o inverno nas áreas epidêmicas do Brasil meridional, seríamos tentados a explicar a epizootiologia de febre amarela pela hipótese simples do ciclo mosquito — hospedeiro animal — mosquito. E isto talvez ainda venha a ser provado como a verdadeira explicação, sendo um mosquito resistente o hospedeiro do vírus de uma estação para outra. Não há nenhuma prova de que sejam responsáveis vetores hematófagos de longa vida, ou que a transmissão se faça de uma a outra geração de vetor, ou que haja um longo período infectante em algum vertebrado (ibidem, pp. 4-5).

Caminhão com meninos capturadores de mosquitos, durante experiência sobre disseminação de mosquitos libertados. Passos, MG, 1948.
Coc/Fiocruz

Segundo a epidemiologia clássica, somente cidades grandes, com intenso movimento de não imunes, se tornavam centros endêmicos da febre amarela transmitida por *Aedes aegypti*. Como, então, explicar a endemicidade silvestre a partir de um mecanismo que supunha curto período de circulação do vírus no hospedeiro vertebrado, seguido de imunidade permanente, e em hospedeiros invertebrados de vida curta, incapazes de transmitir o vírus de uma geração para outra? Para Soper, a chave da explicação residia no "fato de que os animais silvestres se reproduzem muito mais rapidamente do que o homem, e vivem períodos muito mais curtos do que ele, de maneira que uma população média de mil animais oferece muitas vezes mais indivíduos para infecção do que se encontra em uma população média de mil indivíduos humanos no mesmo período".

Os resultados dos estudos sobre a distribuição da imunidade à febre amarela foram resumidos em dois relatórios publicados em 1937, um referente à América do Sul e o outro, à América do Norte, América Central e Índias Ocidentais (Soper, jul. 1937, pp. 457-511; Sawyer, Bauer e Whitman, mar.1937, pp. 137-61).

Comprovou-se, então, que a febre amarela silvestre era, às vezes, a origem de epidemias urbanas, mas podia permanecer ativa por muitos anos numa região, sem atingir obrigatoriamente as cidades próximas à mata, mesmo quando o índice estegômico era elevado nelas. Em outras palavras, os dados fornecidos pelas viscerotomias feitas em diversos países sul-americanos indicavam que a febre amarela silvestre podia existir numa região sem influenciar obrigatoriamente os resultados das provas de proteção feitas com os habitantes dos núcleos urbanos da mesma região. Por outro lado, resultados negativos de provas de proteção feitas em crianças não significavam necessariamente que a doença estivera ausente durante o seu tempo de vida. "Nos lugares habitados, onde as casas ficam bastante retiradas da mata, a doença não se adquire, via de regra, a não ser no contato com a mata, e habitualmente são os indivíduos que ali penetram, geralmente adultos, aqueles que adquirem a infecção" (Soper, 1939a, p. 5).

Os inquéritos divulgados em 1937 demonstravam que a febre amarela silvestre vinha lavrando em vastas regiões da América do Sul há muitos anos, sem que ninguém tivesse conhecimento disso. Apesar de existirem zonas onde o vírus parecia existir de maneira permanente, observavam-se grandes flutuações na distribuição dos casos, de ano para ano.

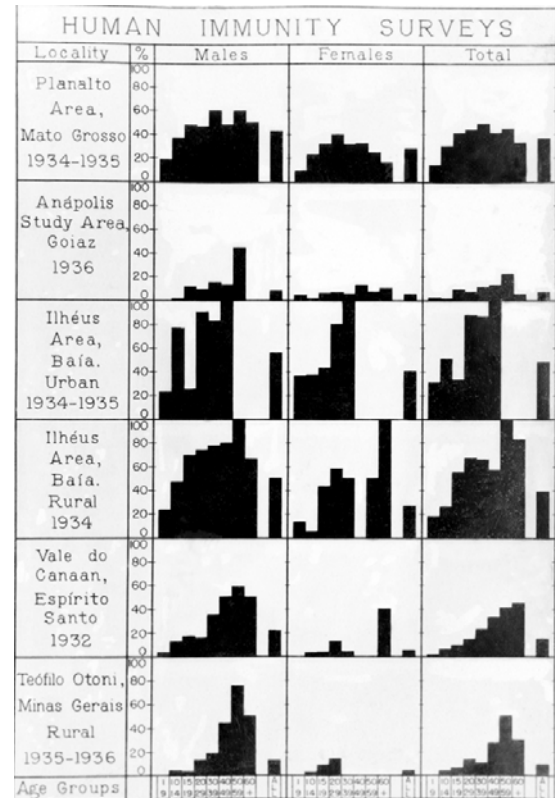



Gráfico indicando resultados de pesquisas de imunidade humana por grupos de localidades, percentual entre gêneros e grupos etários. Pesquisa realizada entre 1932 e 1936 nos estados de Mato Grosso, Goiás, Bahia, Espírito Santo e Minas Gerais.
Coc/Fiocruz

Enfrentando as dificuldades durante os trabalhos de campo na época da campanha da Fundação Rockefeller, para erradicar o *Aedes aegypti* e para realizar pesquisas sobre a febre amarela. Goiás, 1935.
Coleção Família Penna

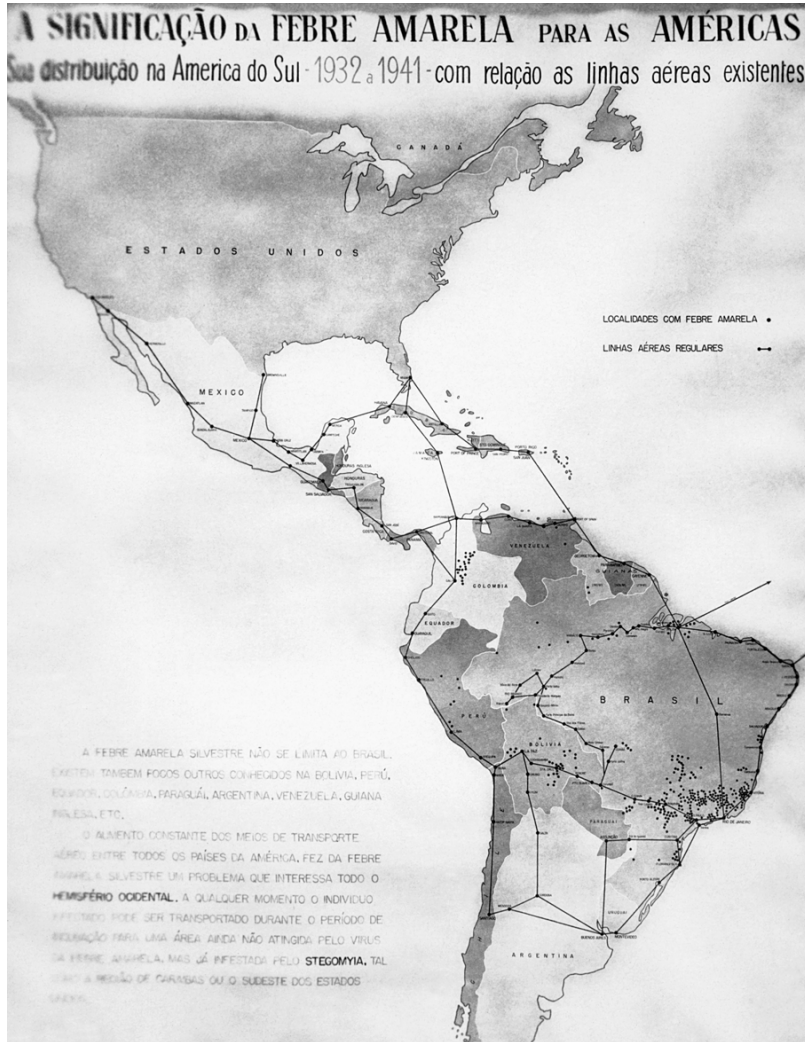
A onda amarela varre o continente

As Conferências Sanitárias Pan-Americanas constituem boas balizas para aquilatarmos a evolução dessa problemática epidemiológica. Grandes abalos foram registrados no tempo decorrido entre a VIII Conferência, em 1927, e a IX Conferência realizada em Buenos Aires, em 1934. Além da já mencionada resistência da febre amarela rural transmitida por *Aedes aegypti* (problema que, em 1934, parecia estar na iminência de ser dominado), e da descoberta de que ela se propagava sem a intervenção desse mosquito, havia sido detectado outro inimigo temível, o *Anopheles gambiae*, que migrara da África para o Brasil, carregando consigo o parasito de uma das formas mais letais da malária. Em 1934, a febre amarela silvestre era encarada como ameaça permanente às cidades, mas não se tinham ainda elementos para dimensionar sua significação epidemiológica. Não se conheciam os índices de morbidade e mortalidade dessa forma da doença, nem tampouco as probabilidades de invasão de distritos densamente povoados, sobretudo quando circundados por zonas de mata relativamente pequenas.

Na época da X Conferência Sanitária Pan-Americana (1938), já se tinham observado surtos "entre 7^0 30', de latitude norte, até 27^0 de latitude sul; desde a vertente oriental dos Andes até a foz do Amazonas; a alturas que vão do nível do mar a 1.500 metros; em regiões silvestres, e em planícies onde no máximo 5% da terra está coberta de mata; em forma de ondas epidêmicas, e em condições que sugerem a endemicidade local permanente" (Soper, 1939a, pp. 8-10). Argentina, Uruguai e Rio Grande do Sul, únicos territórios que apareciam como indenes (Soper 1939b, p. 7), foram engolfados no ano seguinte pela onda de febre amarela silvestre.

A partir de 1934, foram detectados surtos em todos os estados brasileiros e em diversas províncias da Bolívia, Paraguai, Peru e Colômbia.

Na parte brasileira do vale amazônico, não se observaram epidemias, mas todos os anos eram diagnosticados casos em lugares afastados uns dos outros, indicando que a infecção existia permanentemente na região (padrão que persiste até hoje). Na parte peruana da Amazônia, a febre amarela silvestre foi detectada em 1937, isto é, 16 anos depois dos últimos casos de febre amarela urbana diagnosticados naquele país. A doença, observada primeiro no vale do Perené, alastrou-se pelos vales do Huallaga, Ucayali e Chanehamayo entre 1939-42. Em 1941, houve grave surto em La Merced e San Ramon, a apenas um dia de viagem de automóvel para Lima. Na Colômbia, a viscerotomia revelou que a febre amarela silvestre fora e seguia sendo endêmica na foz dos rios Orinoco e Madalena (Soper, 1942, p. 4).

Na Venezuela, os trabalhos de viscerotomia começaram mais tarde, e até 1938 não se obtivera nenhum resultado positivo. Em 1941, houve alguns casos positivos em Carapito e Guasipati. Na Bolívia, um surto de febre amarela silvestre grassou entre tropas baseadas ao sul de Santa Cruz em 1935. No ano seguinte, irrompeu uma grande epidemia nos *llanos* e serras do país, que poupou apenas apenas o Chaco e zonas limítrofes com a Argentina. A febre amarela silvestre ressurgiu

Cartaz do Serviço Nacional de Febre Amarela exibido durante a XI Conferência Sanitária Pan-Americana, realizada no Rio de Janeiro em 1942, apresentando as conexões das vias aéreas e sua importância na migração da doença entre os países do continente americano.
Coc/Fiocruz

nas florestas que margeavam o rio Beni em 1939 e 1940, alcançou Concepción e Todos los Santos em 1941, disseminou-se pelas fraldas das montanhas ao norte e ao sul de Santa Cruz e reapareceu no vale do Beni em 1942 (Soper, 1939a, p.9; 1942, pp. 3-4).

Os primeiros estudos realizados nas Guianas Inglesa e Holandesa não indicaram a presença recente de febre amarela, mas depois se verificou que a forma silvestre existia não apenas em ambas as colônias como no Panamá. Aí as pessoas com menos de vinte anos residentes nas zonas urbanas não apresentaram imunidade à doença, confirmando o êxito do trabalho de Gorgas. Mas amostras de sangue colhidas em Darién, na costa do Pacífico, e em San Blas, na costa do Atlântico, revelaram que havia panamenhos imunes com menos de 13 anos de idade, ou seja, infectados após a inauguração do canal do Panamá.

Depois do vale do Canaã, o primeiro surto de febre amarela silvestre no Brasil foi detectado em Coronel Ponce, no Mato Grosso, em 1934. No ano seguinte, uma epidemia mais grave atingiu o sul de Goiás e parte de Minas Gerais e São Paulo. Em 1936, alastrou-se por grande parte do estado de São Paulo e por regiões contíguas de Minas, Paraná e Mato Grosso, grassando em 1937 em São Paulo, sul de Minas, Mato Grosso e norte do Paraguai. Avançando pela costa do Paraná e Santa Catarina, em 1938, a febre amarela silvestre produziu uma epidemia entre os colonos alemães de Blumenau. Naquele ano, foi detectada numa área enorme, que abarcava o estado de São Paulo, as regiões mais prósperas de Minas Gerais e todo o território montanhoso do estado do Rio de Janeiro (Soper, 1938, p. 2).

Ocorreram casos em locais situados a meia hora de automóvel da cidade do Rio de Janeiro, como sucedera com a cidade de São Paulo, no ano anterior. Quatro doentes ainda na fase virêmica, capazes, portanto, de infectar o vetor urbano, deslocaram-se para a capital federal no verão de 1938, mas não houve casos secundários. Foram descobertos acidentalmente. Na opinião de Soper, muitos outros casos infectantes teriam ingressado na capital federal durante os

meses em que a febre amarela silvestre grassou no estado do Rio e na Zona da Mata mineira (Soper, 1939b, p. 9).

Relatórios da Fundação Rockefeller ao Ministério da Educação e Saúde Pública nos dão um instantâneo do funcionamento da maquinaria antiamarílica na virada de 1937 (dezembro) para 1938 (janeiro): 1.326 postos de viscerotomia tinham enviado 5.607 amostras de fígado para exame histopatológico no laboratório central em Manguinhos, cujos entomologistas fizeram, também, a identificação de 24.036 mosquitos. Nesses dois meses, a polícia de focos inspecionara 24.411.635 depósitos de água em 4.797.108 prédios situados em 680 localidades, em dezembro de 1937, e 686 localidades no mês seguinte, sendo que quase 400 tinham passado pelo crivo das turmas especiais de captura. Foram vacinadas naquele período 34. 292 pessoas.[26]

À medida que a onda de febre amarela silvestre se aproximava do Rio de Janeiro, intensificavam-se os trabalhos contra o *Aedes aegypti*. Em março de 1938, antigos funcionários do Serviço de Febre Amarela, despedidos a partir de 1932, foram reconvocados com urgência pelo Departamento Nacional de Saúde.[27] Notícias davam conta de que o mosquito, encurralado "nos bairros abandonados e nos subúrbios esquecidos", que os cariocas chamavam de "mato grosso", tinham ultimamente ressurgido "aos milhões", desde o Centro até Ipanema e o Alto da Boa Vista.[28]

Quando se diagnosticaram os casos de febre amarela na cidade, o pânico se alastrou pela população.[29] Muitas pessoas acorreram à repartição de Saúde Pública para saber se deviam se vacinar. Apesar de as autoridades se esforçarem para convencer o público de que a nova modalidade de febre amarela não se transmitia pelo *stegomya*, e sim por hematófagos que só contaminavam pessoas que tivessem contato com as matas, o Serviço de Febre Amarela, com o aval do Ministério da Educação e Saúde Pública, resolveu "generalizar o mais possível a prática da vacinação", tendo em mira "uma imunização radical e segura contra as duas formas de febre amarela".[30]

Foi em meio a esse transe que os jornais anunciaram a "descoberta de uma nova vacina contra a febre amarela", não obstante ela já tivesse sido aplicada em 38 mil pessoas no Brasil e duas mil na Colômbia. "A nova vacina é o primeiro preventivo descoberto para ser usado pelo público em geral. Anteriormente, a Fundação Rockefeller já havia produzido uma outra espécie de vacina ... que, entretanto, só era aplicável a certas pessoas" (*Correio da Manhã*, 23 mar.1938, p. 14). Logo veremos que vacinas eram essas, e os problemas que surgiram com o uso maciço da segunda.

A chamada "epidemia migratória" apareceu em 1939 no Espírito Santo e também no noroeste do Rio Grande do Sul, invadido pelo Paraguai e pela região de Misiones, na Argentina. No ano seguinte, a viscerotomia revelou nova onda epidêmica no sul de Santa Catarina. Os surtos no Espírito Santo, sempre ao sul do rio Doce, foram particularmente violentos, tendo sido invadido outra vez o vale do Canaã, exatamente oito anos após o surto que levara à descoberta da febre amarela silvestre. Verificou-se, então, que as áreas de mata entre Ilhéus, na Bahia e o rio Doce apresentavam endemicidade permanente, com casos ocasionais contínuos que obedeciam a padrão diferente das áreas atingidas pela onda epidêmica recente (Soper, 1942, p. 3).

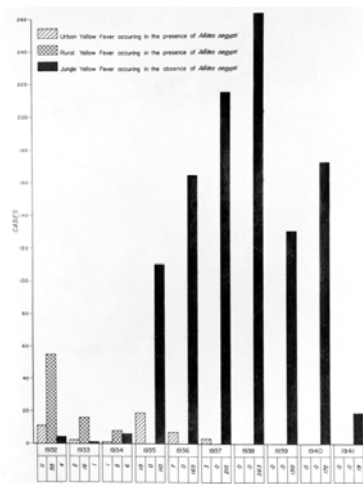
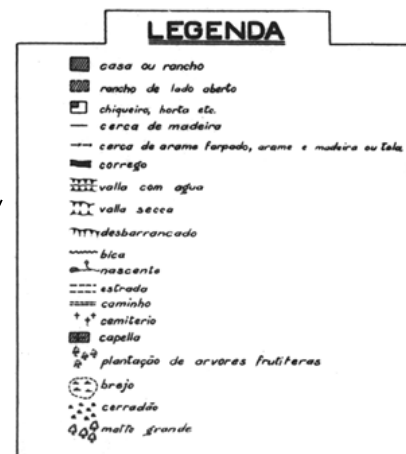
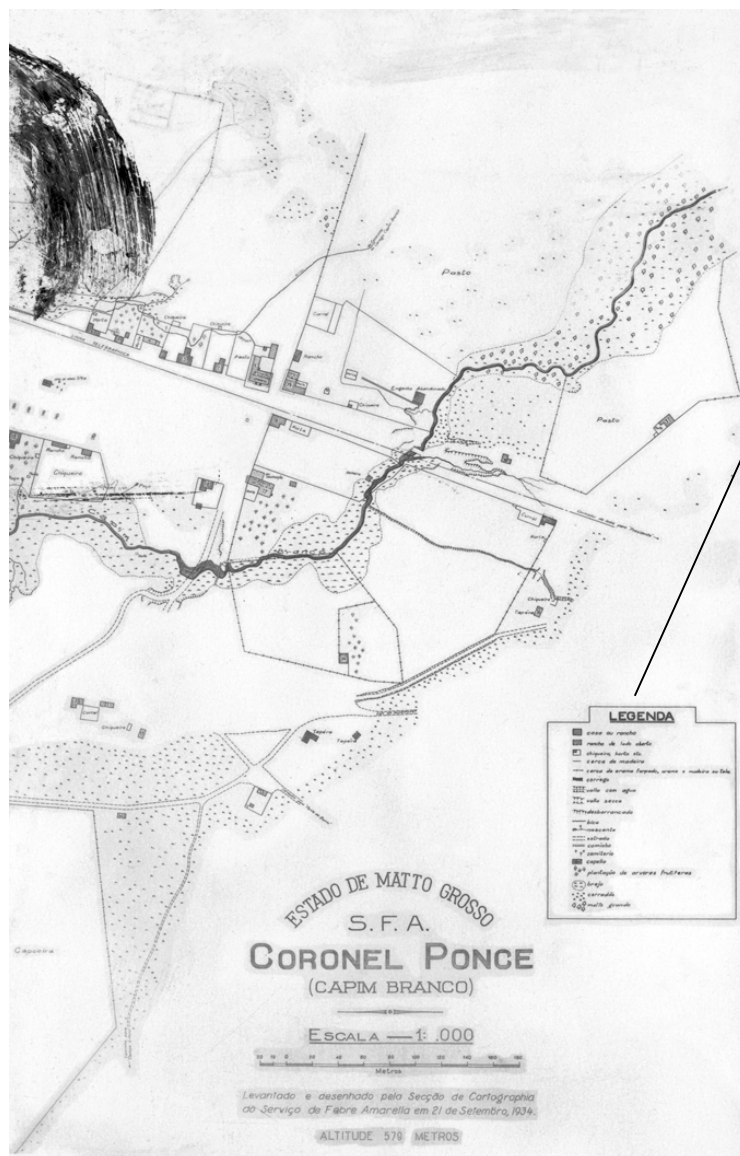



Gráfico mostrando a distribuição de casos confirmados de febre amarela urbana, rural e silvestre, com ou sem a presença do *Aedes aegypti*, entre os anos de 1932 e 1941.
Coc/Fiocruz

ESTADO DE MATTO GROSSO
S. F. A.
CORONEL PONCE
(CAPIM BRANCO)

ESCALA — 1: .000

Levantado e desenhado pela Secção de Cartographia do Serviço de Febre Amarella em 21 de Setembro, 1934.

ALTITUDE 579 METROS

Mapa do município de Coronel Ponce, MT, indicando a região em estudo. O detalhe da legenda fornece o nível de detalhamento das informações levantadas por esses mapeamentos, que cumpriam com generosidade a função de controle, em cada ambiente focalizado, de sua topografia, ocupação e intervenção humana, vegetação, entre outros elementos relevantes às pesquisas epidemiológicas. Fevereiro de 1943.
Foto: Sílvio Cunha
Coc/Fiocruz

Mapa demonstrando a disseminação da febre amarela no Sul do Brasil e indicando a cronologia das migrações, entre 1932 e 1942.
Foto: A. Fialho
Coc/Fiocruz

Mapa indicando a distribuição da população urbana e rural no Sudeste do Brasil. Julho de 1943.
Foto: Sílvio Cunha
Coc/Fiocruz

Mapa apresentando a disseminação da febre amarela no Sul do Brasil por cada ano compreendido entre 1931 e 1940. 22 de setembro de 1943.
Foto: Sílvio Cunha
Coc/Fiocruz

Mapa do sul do Espírito Santo mostrando o progresso das epidemias de febre amarela nos anos de 1938 e 1940.
Foto: Sílvio Cunha
Coc/Fiocruz

O desaparecimento da febre amarela urbana

Em 1934, na época da IX Conferência Sanitária Pan-Americana, a febre amarela rural endêmica, transmitida pelo *Aedes aegypti*, era um problema ainda importante. No tempo decorrido até a conferência seguinte (1938), a viscerotomia não revelou nenhum caso novo na região. A partir de 1933, não houve no continente americano nenhuma epidemia urbana de febre amarela originada por outra e devida ao *Aedes aegypti*. Os surtos urbanos aconteceram em regiões de comprovada endemicidade silvestre, devendo-se à transferência do vírus da mata para a cidade. “Não fora a fonte permanente do vírus amarílico na mata, e provavelmente ter-se-ia realizado aquele velho e nobre sonho da completa extinção da doença no continente americano”, afirmava Soper (1939, p. 7) na X Conferência Sanitária Pan-Americana.

Apesar das grandes extensões percorridas pela febre amarela silvestre na América do Sul, permaneciam limitados os casos ou surtos da forma urbana dela derivada.[31] Soper atribuía tal defasagem à eficácia da campanha contra o *Aedes aegypti,* mantida em bases mais econômicas, e de forma contínua, em diversas partes do continente (Soper, 1939a, pp. 7-8).

Nos últimos anos, tinham se expandido consideravelmente os serviços antilarvários na América do Sul. No Brasil, o Serviço de Febre Amarela atuava em todos os estados; serviços cooperativos similares começaram a atuar na Bolívia, a partir de junho de 1932; e no Paraguai, de maio de 1937 em diante (ibidem, pp. 10-1). Os serviços sanitários do Peru, Paraguai, Colômbia, Cuba e Venezuela enviaram técnicos ao Brasil para estudar os métodos de combate ao *Aedes aegypti,* que Soper modificara depois de assumir a direção da campanha em 1930, obtendo resultados que depois qualificaria de “surpreendentes”.

A meta original do Serviço de Febre Amarela — reduzir o índice domiciliário de *Aedes aegypti* a 5%, ou menos, para neutralizar a transmissão da doença — mudou em 1933, quando se verificou que era possível eliminar completamente o mosquito nas áreas trabalhadas. A meta passou, então, a ser

índice larvário zero, isto é, a erradicação do *Aedes aegypti* no Brasil e, logo, em toda a América Latina. Em 1938, no X Congresso Pan-Americano, parecia já ter sido eliminado nas cidades brasileiras mais importantes, inclusive as portuárias, com "grandes economias no serviço". A 'petrolização' de todos os recipientes em que houvesse larvas de mosquito, considerada mais barata e eficaz, e tornada compulsória pelo decreto 21.434, de 23.5.1932, suplantou outros métodos, inclusive o uso de peixes larvófagos, que foi drasticamente reduzido.

Soper parece ter cedido à crítica dos médicos e à compreensível aversão das populações urbanas àquela forma de poluição das águas potáveis, considerada inclusive por muitos clínicos como potencial transmissora de outras doenças.[32] Os trabalhos antilarvários continuavam a ser informados por inquéritos imunológicos feitos com o auxílio do teste de proteção em camundongos e pela prática generalizada da viscerotomia. A experiência adquirida no combate ao *Anopheles gambiae* redundou numa inovação para a campanha contra o *Aedes aegypti*. Turmas de captura de adultos iam, agora, aos sítios que o serviço antilarvário declarava 'limpos' e, com o auxílio de tubos especiais, capturava e identificava mosquitos na forma alada. Turmas de focos ocultos, especializadas em descobrir lugares incomuns de reprodução do mosquito, eliminavam os *Aedes aegypti* remanescentes nas casas, suprimindo, assim, criadouros que pudessem pôr a perder o trabalho antilarvário.

Considerava-se que a presença de mosquitos adultos constituía índice mais sensível que o larvário, anteriormente usado, para medir a situação de determinada localidade, e que resultados de captura negativos justificavam a desativação da onerosa rotina das visitas domiciliárias feitas pelos inspetores do Serviço de Febre Amarela. "Um índice zero permite espaçar muito mais as visitas dos guardas às casas, reduz apreciavelmente as despesas e contribui para evitar choques desagradáveis entre o público e o serviço". O ciclo de visitas domiciliares era alongado de uma para duas semanas, um mês ou até períodos mais longos, "com absoluta segurança" (Soper, 1939a, p. 11; 1939b, pp. 5-6).

O combate ao *Anopheles gambiae*

Em 1927, o Exército francês inaugurou uma linha de navegação entre Natal, no Rio Grande do Norte, e Dacar, capital do Senegal, com o objetivo de colher dados meteorológicos para a criação de uma linha aérea, a atual Air France. Adolfo Lutz, que estava na Venezuela, fazendo estudos de parasitologia, deteve-se no Rio Grande do Norte, em 1928, na viagem de regresso pelos aviões do correio aéreo de Latecoère. Alertou, então, as autoridades brasileiras para o perigo do ingresso de insetos de importância médica no Brasil, oriundos da costa ocidental da África.

A presença do *Anopheles gambiae* foi constatada em março de 1930, por Raymond Shannon, entomologista do Serviço de Febre Amarela, que coletou aproximadamente duas mil larvas do mosquito em Natal. No telegrama que enviou à Rockefeller, em 30 de setembro de 1930, declarou: "Encontrei *gambiae* em Natal. Pobre Brasil!".[33] Apesar de ser ainda restrita a área infestada, a epidemia de malária atingiu grande número de pessoas, sendo por muitos confundida com a febre amarela. Entre 1932 e 1937, o mosquito foi localizado em outras partes do Nordeste, mas sem provocar novos surtos da doença. A seca ocorrida nesses anos, com suas dramáticas conseqüências, desviou a atenção das autoridades para outras questões, inclusive a febre amarela, pois se temia que o recrudescimento da emigração de nordestinos pudesse levar a doença de volta ao Rio de Janeiro.

Dr. Raymond C. Shannon, entomologista da Fundação Rockefeller, que em 1930 atestou a presença de larvas do mosquito *Anopheles gambiae* em território brasileiro.
Coc/Fiocruz

Médicos do Serviço de Febre Amarela e do Serviço de Malária do Nordeste. Da esquerda para a direita, em pé, drs. Raymond C. Shannon e Ottis Causey.
Coc/Fiocruz

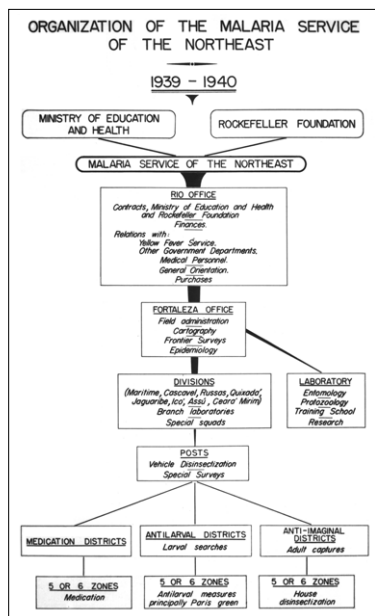
Em 1938, enquanto sua forma silvestre varria o Centro e o Sul do Brasil, o vetor africano da malária instaurava verdadeira calamidade pública no Rio Grande do Norte e Ceará. No primeiro estado houve cerca de cinqüenta mil casos e cinco mil mortes numa população de 240.000 habitantes. No vale do Jaguaribe, em julho, ocorreram mais de 63.000 casos com cerca de oito mil mortes, sendo que em alguns municípios a doença vitimou mais de 90% da população.[34] O risco do *Anopheles gambiae* se propagar pela Amazônia e alcançar o canal do Panamá, numa conjuntura em que era iminente a deflagração da guerra na Europa e em que os estudos epidemiológicos apontavam a malária como a principal ameaça sanitária às forças beligerantes, levou os Estados Unidos a se interessarem vivamente pelo problema do Nordeste brasileiro

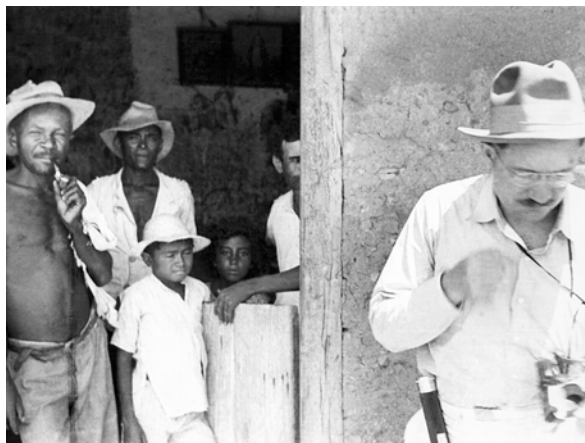
Em 5 de agosto de 1938, Getúlio Vargas criou o Serviço de Malária, com um orçamento de mil contos de réis, sob a direção do dr. Manoel Ferreira. O fraco desempenho do serviço levou à sua reestruturação em 11 de janeiro de 1939 (decreto-lei nº

1.042), em ação conjunta do governo brasileiro e da Fundação Rockefeller, com orçamento de sete mil contos (dois mil fornecidos pelos norte-americanos). O Serviço de Malária do Nordeste tornou-se uma organização similar à que combatia a febre amarela, "livre de todas as restrições burocráticas, com fundos adequados, pessoal treinado em larga escala e técnica administrativa refinada, na opinião pouco modesta de seus comandantes absolutos, os americanos Soper e Wilson, que em seu livro não deixam de comentar a pronta disposição do diretor do Serviço de Malária de abrir mão do controle administrativo direto" (Paula, et al., 1990, p. 10).

O contingente inicial da campanha antimalárica proveio do Serviço de Febre Amarela: cerca de cinqüenta pessoas, entre médicos, guardas e funcionários administrativos. Shannon e Barber, do International Health Board, e pesquisadores brasileiros como Leônidas Deane e Maria Paumgarten formavam o destacamento científico avançado contra o transmissor africano da malária. "A cepa que migrou para o Brasil foi especialíssima" – registra Moura Lima.

> Hoje sabemos que existem seis cepas diferentes; uma que nem transmite, outras que desovam em água salobra ou que preferem água doce. O *gambiae* que veio para o Nordeste brasileiro só picava o homem, nenhum outro animal. Quantas experiências fiz com o dr. Deane para verificar isso. ... O capturador que usávamos era um tubo com um centímetro de diâmetro, borracha, uma telinha ... íamos aspirando e contando os mosquitos para botar na gaiola. A certa altura, o dr. Deane começou a sentir uma coceirinha na garganta. ... Eu disse: "O senhor pode publicar o seguinte: quem engolir um *gambiae* com esporozoíto, fique tranqüilo que não vai contrair malária...". (Lima, mar./jun.1998, p. 179).

No seu auge, a campanha chegou a mobilizar quatro mil homens, muito bem remunerados. "Um guarda ... ganhava, na época, mais do que um funcionário do Banco do Brasil. Agora, a disciplina era rigorosa. Vi médicos, como vi guardas ou serventes serem postos no olho da rua por desonestidade. Não tinha apelação. Era chegar e ouvir: 'passa no caixa, recebe o seu dinheiro e *bye bye*'" (ibidem). O serviço medicou mais de duzentos mil doentes, produziu e examinou cinqüenta mil

Organograma do Serviço de Malária do Nordeste, organismo criado em 1938 e reestruturado em 1939 enquanto ação conjunta do governo brasileiro e da Fundação Rockefeller, a partir da necessidade de se bloquear a disseminação do mosquito A*nopheles gambiae*, vetor da doença, no Nordeste do Brasil. Na prática, esse serviço era em muitos aspectos semelhante ao já existente Serviço de Febre Amarela, especialmente no que diz respeito à estrutura organizacional e lógica operacional.
Coc/Fiocruz

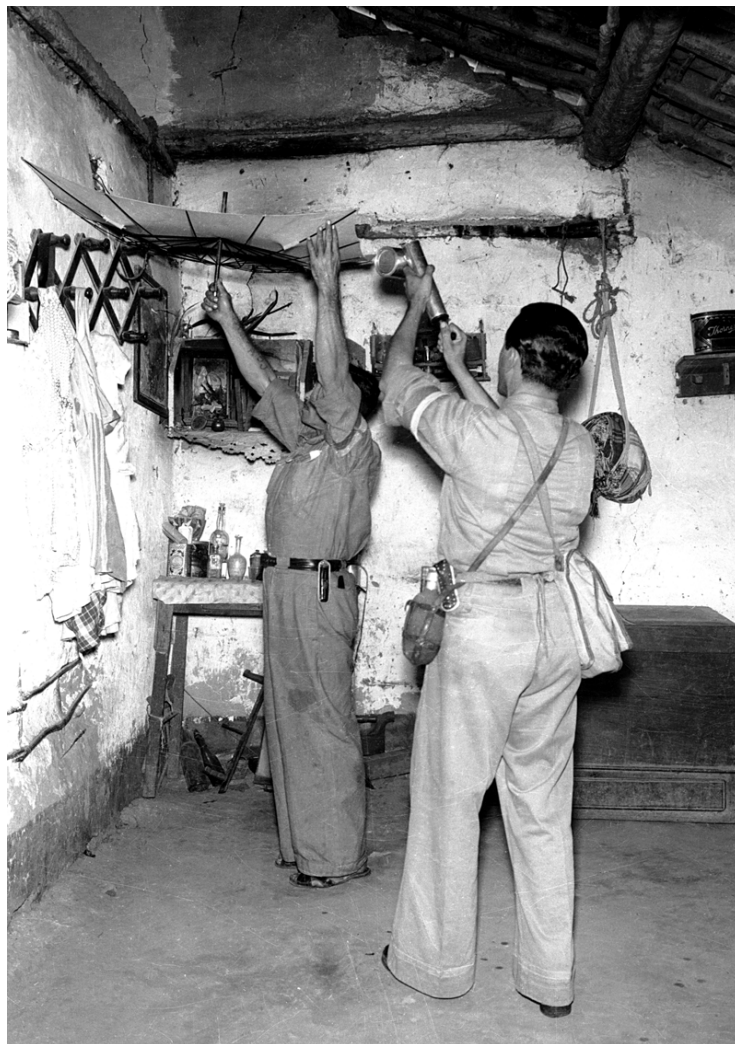
Da esquerda para a direita, os drs. Fred L. Soper e D. B. Wilson, respectivamente diretor e diretor assistente do Serviço de Febre Amarela da Divisão Internacional de Saúde na América Latina. A dupla dividiu o comando do Serviço de Malária do Nordeste no combate ao mosquito *Anopheles gambiae*.
Coc/Fiocruz

Dr. Fred L. Soper, chefe do escritório regional da Fundação Rockefeller no Brasil e diretor do Serviço de Malária do Nordeste, verificando a presença de larvas de anofelinos durante campanha de erradicação do *Anopheles gambiae* na região Nordeste. 1939.
Foto: Dr. Manoel Ferreira
Coc/Fiocruz

Guardas de capturas do Serviço de Malária do Nordeste, organismo criado por meio de acordo entre o governo brasileiro e a Fundação Rockefeller. Dirigido por Fred. L. Soper, seu objetivo era se dedicar exclusivamente ao combate do mosquito *Anopheles gambiae*, responsável pela disseminação da malária, campanha efetuada durante os anos de 1938 e 1941.
Coc/Fiocruz

Guarda do Serviço de Malária do Nordeste eliminando focos de larvas de *Anopheles gambiae* com petróleo e pulverizador Excelsior. Ceará, 1940.
Coc/Fiocruz

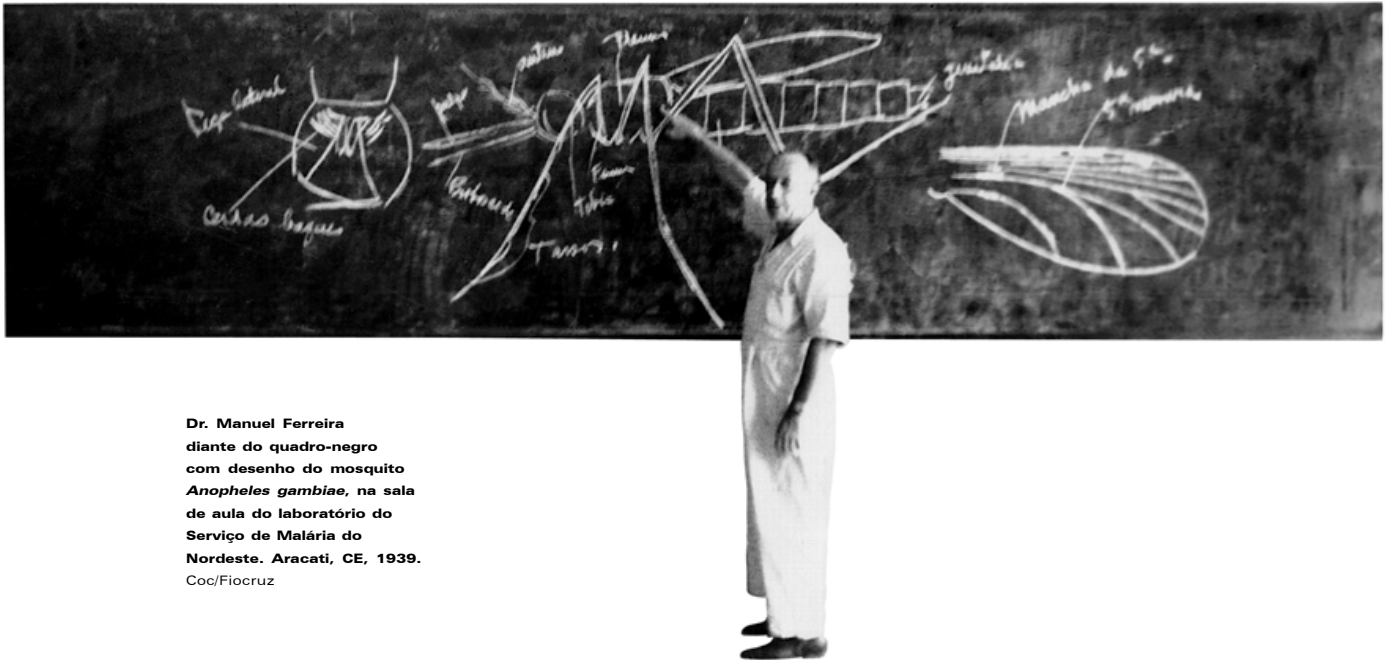
Sala de identificação de mosquitos do laboratório do Serviço de Malária do Nordeste, tarefa de rotina que resultou no reconhecimento de toda a fauna de anofelinos da região Nordeste. Aracati, CE, 1940.
Coc/Fiocruz

Posto de expurgo do Serviço de Malária do Nordeste em Cristais, CE, vendo-se uma caminhonete coberta pelo toldo e guardas com pistolas De Vilbiss.
Coc/Fiocruz

Turma de capturas do Serviço de Malária do Nordeste abordando uma família numa habitação a ser fiscalizada. Ceará, 1940.
Coc/Fiocruz

Guardas do Serviço de Malária do Nordeste pertencentes à turma de capturas, responsáveis pelo combate ao mosquito *Anopheles gambiae*, trabalhando com o guarda-chuva retangular no interior de uma habitação. Ceará, 1940.
Coc/Fiocruz

lâminas de sangue, fazendo, no decorrer da campanha, o reconhecimento minucioso de toda a fauna de anofelinos do Nordeste ("Ligeiros dados...", 1941, p. 8).

Em 11 de novembro de 1940, foi localizado o último *gambiae* no Brasil. As atividades de controle foram mantidas até 1942, quando finalmente se extinguiu o serviço. "A partir de 1941" — conta ainda Moura Lima — "quem encontrasse o mosquito vivo recebia prêmio equivalente a mil dólares por exemplar! Nunca ninguém ganhou esse prêmio". Um batalhão de microscopistas examinava os mosquitos coletados nessa fase de revisão. Para testar a vigilância do pessoal, de vez em quando Deane colocava sorrateiramente uma larva de *gambiae* num dos potinhos de mosquitos que vinham do campo. Se o microscopista deixasse de perceber o inimigo, era suspenso; na segunda vez, perdia o emprego.

A descoberta de Shannon, em 1930, representara um marco: era a primeira vez, na história da biologia dos anofelinos, que se verificava a sua transposição de um continente a outro ("Ligeiros dados...", 1941, p. 8). Em 1940, fixou-se outro marco: era a primeira vez na história da saúde pública que se eliminava um transmissor de doença procedente de outra zona zoogeográfica. O feito foi atribuído ao competente estudo do *Anopheles gambiae*, mosquito doméstico e antropofílico, passível de ser combatido no interior das habitações; ao uso sistemático de verde-paris nos criadouros de larvas, e de píretro, no interior das casas; mas se deveu, sobretudo, ao rigor, disciplina e eficiente organização verticalizada que os comandantes da campanha contra a febre amarela montaram no Nordeste.[35] Muitos dos participantes dessa campanha se transferiram para o Serviço Especial de Saúde Pública e continuaram a trabalhar com a malária na Amazônia. Outros foram absorvidos pelo Serviço Nacional de Malária, criado pelo Ministério da Educação e Saúde Pública.

Dr. Manuel Ferreira diante do quadro-negro com desenho do mosquito *Anopheles gambiae*, na sala de aula do laboratório do Serviço de Malária do Nordeste. Aracati, CE, 1939.
Coc/Fiocruz

O Serviço Especial de Saúde Pública – SESP

André Luiz Vieira de Campos (UFF;UERJ)

O SESP foi criado em 17 de julho de 1942, através de um acordo bilateral entre os governos brasileiro e norte-americano, depois que representantes dos dois países, reunidos no Rio de Janeiro para o III Encontro de Ministros das Relações Exteriores, assinaram os chamados "Acordos de Washington". Estes acordos faziam parte da estratégia dos Estados Unidos de garantir o apoio do Brasil e dos demais países da América Latina, neutralizando, assim, a ofensiva comercial e política dos países do Eixo no Hemisfério. O acordo de saúde e saneamento que criou o SESP determinou que caberia a esta agência implementar políticas sanitárias em áreas econômica e militarmente estratégicas para o "esforço de guerra" dos Aliados.

Portanto, na sua origem, o SESP foi um dos produtos da frente interamericana levantada pelos Estados Unidos contra os poderes do Eixo. Os Estados Unidos precisavam de matérias-primas estratégicas do Brasil, e os soldados norte-americanos baseados no Norte e Nordeste, de proteção contra as "doenças tropicais" reinantes no país. Além disso, os trabalhadores brasileiros recrutados para aumentar a produção de borracha e minérios poderiam ser mais produtivos, se protegidos contra a malária e outras doenças infecciosas. Por sua vez, o governo brasileiro tirou proveito deste súbito incremento da demanda por matérias-primas, ocasionado pela guerra, para esboçar um programa de desenvolvimento econômico para o país. Esse conjunto de interesses econômicos, políticos e militares era costurado pelo discurso subjacente à Política da Boa Vizinhança.

O ministro da Educação e Saúde, Gustavo Capanema, na assinatura de convênio entre a Fundação Rockefeller e o Serviço Especial de Saúde Pública (SESP). Rio de Janeiro, RJ, cerca de 1942.
Cpdoc/FGV

O SESP nasceu como agência "especial", financiada nos seus primeiros anos principalmente por dinheiro norte-americano, e dirigida, até 1944, por um médico da mesma origem. Estava subordinado formalmente ao Ministério da Educação e Saúde, mas, de fato, constituía uma burocracia paralela à administração "tradicional", com total autonomia financeira e administrativa. O SESP tinha orçamento próprio, podia contratar e demitir pessoal, fixar salários e benefícios, obedecendo a critérios administrativos talhados segundo o modelo empresarial taylorista norte-americano. Em virtude de seu caráter bilateral, estava subordinado também ao Institute of Inter-American Affairs (IIAA), uma das corporações que compunham o Office of the Coordinator of Inter-American Affairs (CIAA), o famoso órgão criado por Roosevelt e dirigido por Nelson Rockefeller, encarregado de promover a Política da Boa Vizinhança na América Latina.

Podemos dividir a história do SESP em duas fases: a primeira, entre 1942 e 1945, quando serviu basicamente aos interesses militares norte-americanos no Brasil; e a segunda, entre 1946 e 1960, quando se aliou aos projetos de desenvolvimento do Estado brasileiro.

O "Acordo Básico" que criou o SESP definia dois objetivos principais: saneamento do vale amazônico, através do controle da malária e assistência médica aos seringueiros; e treinamento de profissionais de saúde, principalmente médicos, enfermeiras e engenheiros sanitários. Com a assinatura do acordo, teve início o Programa da Amazônia, destinado a ampliar a produção e exportação de borracha para os Estados Unidos. A demanda por minerais estratégicos levou o SESP, em novembro de 1942, ao vale do rio Doce, em Minas Gerais. O objetivo do Programa do Vale do Rio Doce era promover a saúde pública naquela região, respaldando, assim, a Companhia Vale do Rio Doce, que estava sendo criada, e as obras de reconstrução da

estrada de ferro Vitória — Minas. Em 1943, o aumento da demanda por mica e quartzo deu origem ao Programa da Mica, por intermédio do qual o SESP atuou nas condições de saúde vigentes nas regiões produtoras daqueles minerais, em Minas Gerais e Goiás.

Durante esta primeira fase, o SESP realizou importantes pesquisas científicas e promoveu inovadoras experiências de administração sanitária, mas eram os objetivos militares do projeto que davam o norte às suas ações. O SESP era uma "força-tarefa" que executava políticas sanitárias pontuais, destinada a ser extinta ao término da guerra.

O êxito daqueles programas variou. O controle de malária nas bases americanas foi eficiente, apesar dos percalços iniciais, principalmente em Belém, onde a situação era mais grave. O Programa da Amazônia beirou o fracasso, e os resultados foram medíocres, tanto do ponto de vista econômico quanto sanitário. O controle de malária tornou-se muito mais eficaz no último ano da guerra, quando passou a ser usado sistematicamente o DDT, que mudou radicalmente as estratégias político-sanitárias para a doença. Os Programas do Rio Doce e da Mica foram os mais bem-sucedidos do ponto de vista econômico e sanitário. No vale do Rio Doce, o controle da malária foi alcançado, o que sem dúvida contribuiu para o sucesso da reconstrução da estrada de ferro e o aumento da produção de minérios. O SESP desenvolveu aí um projeto que foi fundamental para sua sobrevivência após a guerra: uma rede integrada de unidades de saúde como modelo de administração sanitária para o Brasil.

O ministro das Relações Exteriores, Oswaldo Aranha, (à direita) cumprimenta o embaixador norte-americano Jefferson Caffery, na presença do ministro da Educação e Saúde, Gustavo Capanema (sentado, ao centro), por ocasião da assinatura do contrato sobre saúde e saneamento entre Brasil e Estados Unidos e da criação do Serviço Especial de Saúde Pública (SESP). Rio de Janeiro, RJ, 17 de julho de 1942.
Cpdoc/FGV

Funcionário do Serviço Especial de Saúde Pública (SESP) confere remessa de medicamentos e instrumentos médicos.1943.
Foto: Alan Fischer
Cpdoc/FGV

Profissional do SESP captura mosquitos transmissores da malária. 1943.
Foto: Alan Fischer
Cpdoc/FGV

Médico do SESP examina larvas do mosquito transmissor da malária, *Anopheles gambiae*. Amazonas, 1943.
Foto: Alan Fischer
Cpdoc/FGV

Terminada a guerra, desapareceram as razões militares que tinham levado à criação daquela, que, porém, sobreviveu e conservou seu caráter de "agência especial" até 1960, quando finalmente se tornou a Fundação Nacional de Saúde Pública (FNSP), efetivamente subordinada ao Ministério da Saúde.

Grupos brasileiros e norte-americanos interessados na permanência da agência obtiveram a renovação do acordo SESP — IIAA no pós-guerra, até 1960. De parte dos brasileiros, foi determinante o papel que viria a desempenhar nos projetos de desenvolvimento implementados pelo Estado a partir da década de 1940. Na sua segunda fase, o SESP tornou-se a grande agência promotora de saúde pública em áreas de fronteira econômica, principalmente na Amazônia e no Nordeste. Este papel, já previsto na época da constituição da agência, em 1942, tornou-se preponderante a partir do Plano Salte, elaborado no governo de Eurico Gaspar Dutra (1946-1951). Os projetos estatais de desenvolvimento passaram a ser orientados por uma visão econômica neoclássica, que considerava a saúde um dos elementos essenciais para a valorização do "capital humano" e o desenvolvimento econômico. Como resultado, o SESP tornou-se o grande prestador de serviços de saúde nas regiões alvos desses projetos desenvolvimentistas durante a década de 1950.

Em 1949, assinou os primeiros contratos com governos do Nordeste para "organizar serviços de saúde pública em áreas de importância econômica e qualificar pessoal para os departamentos de saúde estaduais". No ano seguinte, o SESP assinou contrato com a Comissão de Valorização do Vale do São Francisco. Após a criação da Sudene, no governo Juscelino Kubitschek, os planos de desenvolvimento do Nordeste se estenderam a toda a região, assim como os serviços prestados pelo SESP.

A partir de 1953, com a criação da Superintendência do Plano de Valorização Econômica da Amazônia, o SESP passou a receber fundos constitucionais para providenciar serviços de saúde na região. No ano seguinte, sua presença na Amazônia Legal ampliou-se com a assinatura de acordos com o Maranhão, Mato Grosso e Goiás.

Nesta segunda fase, o SESP expandiu suas alianças no campo da saúde pública, abrindo frentes em áreas como higiene industrial e engenharia sanitária. Estas orientações transformaram a agência num modelo de organização sanitária no Brasil. O modelo baseava-se em quatro estratégias: treinamento de pessoal qualificado para trabalhar nas unidades de saúde e administrar o modelo; investimento em educação sanitária; criação de uma rede integrada de unidades de saúde e expansão desta rede para os municípios e estados brasileiros. Estas unidades — um posto, centro de saúde, hospital ou combinação dos três — estariam integradas a distritos sanitários que, por sua vez, se integrariam aos departamentos de saúde estaduais.

De acordo com o conceito de "rede de unidades integradas", cada unidade deveria prover os diversos serviços de saúde, incluindo medicina preventiva e assistência médica, — de forma permanente e em nível local. As unidades mais importantes desta rede eram os centros de saúde, similares àqueles criados nos Estados Unidos: controlavam doenças infecto-contagiosas, faziam inspeção alimentar e ambiental, produziam estatísticas vitais, abrigavam serviços laboratoriais, promoviam educação sanitária, articulando agências públicas e privadas existentes no distrito sanitário, de maneira a evitar "duplicação de esforços e desperdícios". Outra característica do centro de saúde norte-americano era seu caráter descentralizado. O trabalho que desenvolviam baseava-se no conceito de que a saúde pública não deveria ser imposta, mas provida a partir da educação sanitária. Nos Estados Unidos, os centros de saúde privilegiavam a medicina preventiva ao invés da curativa, até porque o poderoso *lobby* das clínicas particulares não queria concorrência.

Os centros de saúde do SESP no Brasil seguiram esse modelo, mas com algumas adaptações, já que aqui nunca foi possível praticar exclusivamente a medicina preventiva. As unidades tiveram que associá-la à

medicina curativa. Além disso, enquanto nos Estados Unidos eram financiados e administrados localmente, no Brasil dependiam dos estados e da União.

Para difundir seu modelo, o SESP adotou a política de "demonstrar a moderna saúde pública" para os estados e municípios. À semelhança do que fizera a Fundação Rockefeller, a estratégia foi negociar contratos com essas instâncias governamentais, compartilhando com elas despesas e responsabilidades na construção e manutenção das unidades de saúde. Nos estados mais pobres, o SESP agiu como agência federal, subsidiando pesadamente a construção de unidades sanitárias. Por volta de 1960, o modelo sespiano estava bastante difundido.

SESP e governo estadual dividiam as despesas da construção das unidades, encarregando-se o primeiro de fornecer assistência técnica e treinamento do pessoal. O SESP, num primeiro momento, dirigia a unidade de saúde, mas progressivamente repassava seu controle para as autoridades sanitárias locais. Em 1954, iniciou uma nova experiência com os estados: os serviços cooperativos de saúde. Estes operavam como "agência especial", encarregada de introduzir "moderna administração sanitária" nos departamentos de saúde estaduais. Os serviços cooperativos eram financiados pelo SESP e pelos governos estaduais e dirigidos por um médico sanitarista indicado pelo primeiro e aceito pelos últimos. O SESP se encarregava de treinar pessoal nas unidades de saúde, até que o departamento de saúde do estado fosse capaz de assumir plenamente o sistema.

Portanto, do final da guerra a 1960, quando termina o contrato do governo brasileiro com o IIAA, o SESP reorientou seus objetivos e funções. Sua prática consistiu em promover não apenas a saúde pública em regiões brasileiras que eram alvo de projetos desenvolvimentistas, como também o modelo norte-americano de administração sanitária. Contudo, vale registrar que este modelo não foi introduzido no Brasil pelo SESP. Desde a década de 1920, médicos brasileiros que estudaram na Johns Hopkins School of Public Health estavam familiarizados com os centros de saúde, o primeiro dos quais foi implantado no Rio de Janeiro em 1927. Formalmente, o modelo já existia na estrutura de administração sanitária federal desde 1934. Coube ao SESP expandi-lo, entrando em competição com um outro modelo — o campanhista — também presente na estrutura administrativa federal.

O SESP atingiu o auge de seu prestígio como agência planejadora e executora de saúde pública no Brasil na década de 1950. A perda de importância depois se deveu, em parte, e paradoxalmente, a seu sucesso: ao vingar seu modelo nos departamentos de saúde estaduais, a agência perdia um pouco sua razão de ser. Entretanto, a principal causa de seu declínio e da saúde pública, em geral, foi a ascensão da medicina curativa que, no início dos anos 1960, se tornou o centro da política de saúde no Brasil.

Em 1960, o convênio com os norte-americanos foi encerrado, e o SESP transformou-se em Fundação Serviço Especial de Saúde Pública (FSESP). A partir daí, passou a integrar, de fato, a burocracia do Ministério da Saúde e a enfrentar muitos de seus problemas típicos, como a falta de verbas e o empreguismo. Em 1991, a FSESP foi extinta e seus quadros, incorporados à Superintendência das Campanhas (Sucam), passaram a integrar a atual Fundação Nacional de Saúde (FUNASA).

Bibliografia

BASTOS, N.C. de Brito. *SESP/FSESP*: 1942 – evolução histórica – 1991. Recife : Comunicarte, 1993.

CAMPOS, André Luiz Vieira. *International Health Policies in Brazil*: The Serviço Especial de Saúde Pública, 1942-1960. Austin, Tex.,1997. Tese de doutorado. Universidade do Texas.

PINHEIRO, Themis Xavier de Albuquerque. *Saúde pública, burocracia e ideologia:* um estudo sobre o SESP, 1942-1974. Natal, 1992. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

A erradicação do Aedes aegypti

A febre amarela urbana e rural transmitida pelo *Aedes aegypti* apenas era tida como praticamente solucionada nas Américas desde 1933 e 1934, respectivamente. Aquela transmitida pelo *Aedes aegypti* mas derivada da forma silvestre, muito freqüente entre 1934-38, foi registrada pela última vez em Sena Madureira, território do Acre, no começo de 1942, ano da XI Conferência Sanitária Pan-Americana. Os três casos ocorridos naquela cidade tornaram-se um marco na história do combate à febre amarela urbana no Brasil.

Por sua vez, a extensão alcançada pela febre amarela silvestre — do Panamá ao Rio Grande do Sul e de Chanchamayo a Ilhéus — mostrava que ela se adaptava a grande variedade de ecologias, tipos de mata, mosquitos, fauna vertebrada e condições climáticas. Os dados acumulados até 1942 sugeriam que

> assim como a doença humana teve seus focos endêmicos reconhecidos, tais como Havana, Panamá, Guayaquil e Rio de Janeiro, parece haver também áreas enzoóticas, tais como as regiões ao redor de Muzo, na Colômbia, e Ilhéus, no Brasil, onde o vírus da febre amarela parece estar sempre presente. Outras zonas não ... , mas uma vez infectadas parecem abrigar o vírus por bastante tempo, com reinfecções a curtos intervalos. Outras ainda são invadidas pelo vírus menos freqüentemente e, em casos extremos, como o ... Brasil meridional, os intervalos entre infecções podem durar dez anos ou mais. Em tais regiões, o vírus se esgota rapidamente, muitas vezes permanecendo apenas seis ou oito semanas em um dado trecho da floresta (Soper, 1942, p. 2).

As medidas contra o *Aedes aegypti* permitiam evitar as epidemias de tipo urbano, a propagação do vírus de uma cidade para outra e, mesmo, de um a outro país. Mas não se tinha como controlar os vetores responsáveis pela transmissão da febre amarela silvestre. A vacinação em larga escala dos humanos que tinham contato com as matas era o único meio de bloquear a eventual urbanização do vírus silvestre, ainda que não impedisse a disseminação dela nas áreas selváticas.

> Já que então não há nenhuma esperança, nem mesmo com aperfeiçoamento da vacinação em massa, de livrar o continente do vírus da febre amarela, o sanitarista de hoje é obrigado a considerar a febre amarela como ameaça constante e permanente. Com o aperfeiçoamento dos meios de comunicação, está a impressionante distância de todas as cidades e povoados no continente onde se permite que persista o *Aedes aegypti* (Soper, 1939b, pp. 8-9).

Em 1938, na X Conferência Sanitária Pan-Americana, quando já contava com esta outra arma, a vacina, Soper propôs um programa continental nos moldes do que era implementado no Brasil, pioneiramente, e em alguns outros países sul-americanos. Consistia em viscerotomia e investigações sobre a imunidade nas aglomerações urbanas com elevada densidade de *Aedes aegypti,* e em todas as regiões silvestres dos países onde a febre amarela fora endêmica no passado, para se determinar onde vacinar. Vacinação em massa para proteger os habitantes dessas regiões, das cidades onde fosse inviável a campanha antilarvária e, ainda, dos tripulantes e passageiros de aviões e outros meios de transporte que transitassem por essas áreas. E a medida considerada mais importante: campanha antilarvária permanente nos principais portos e cidades infestados pelo *Aedes aegypti*, tendo em mira o índice larvário zero, ao invés dos 5% recomendados anteriormente (Soper, 1939a, p. 20).

De acordo com Soper, o "êxito de qualquer tentativa de erradicar uma espécie pareceu tão inacreditável a muitas pessoas que foi necessário apresentar a idéia cautelosamente". Na XI Conferência Sanitária Pan-Americana, realizada, não por caso, no Rio de Janeiro, em 1942, ele defendeu a erradicação com mais ênfase. "É um empreendimento colossal, mas para o qual já temos a técnica provada" (Soper, 1942, p. 8). Resolução aprovada nessa conferência consignou voto de aplauso aos resultados obtidos no Brasil e conclamou os governos dos demais países americanos a organizarem serviços para erradicar o *Aedes aegypti*, baseando-se no modelo brasileiro.

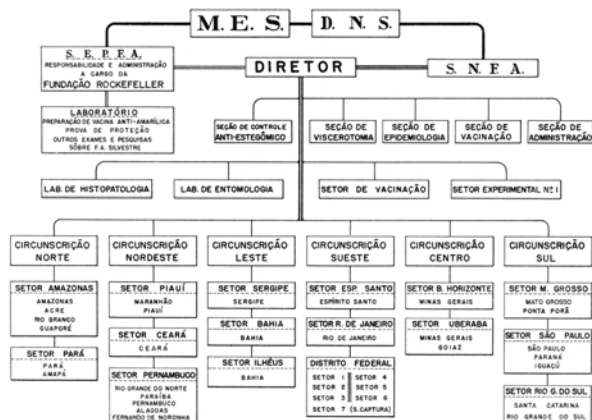
Em 1938, quando planejava a erradicação do *Anopheles gambiae* no Nordeste e a do *Aedes aegypti* nas Américas, Soper já tinha iniciado as negociações com o governo brasileiro,

Exposição dos trabalhos coordenados pelo Serviço Nacional de Febre Amarela referentes à erradicação do mosquito *Aedes aegypti,* bem como ao desenvolvimento da vacina contra a febre amarela e sua aplicação. Trabalhos expostos na XI Conferência Sanitária Pan-Americana, realizada no Rio de Janeiro em 1942.
Coc/Fiocruz

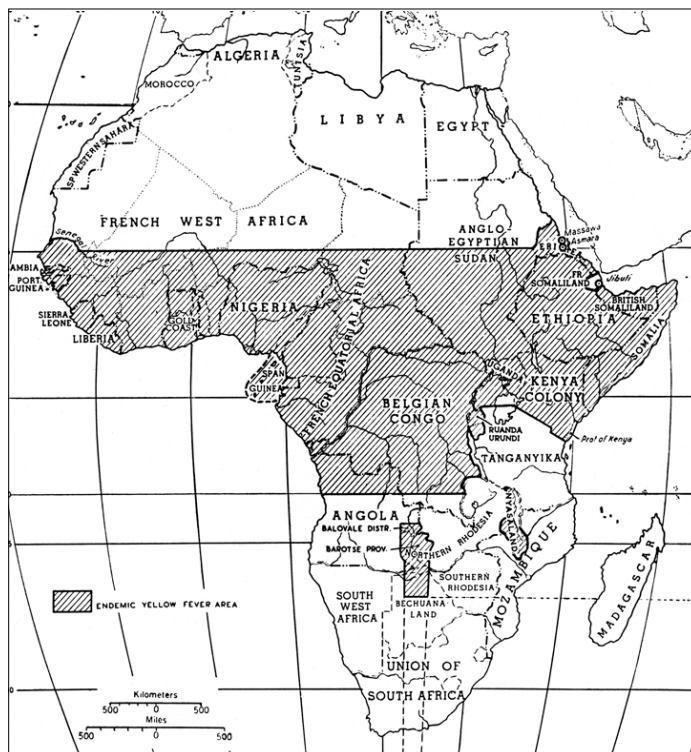
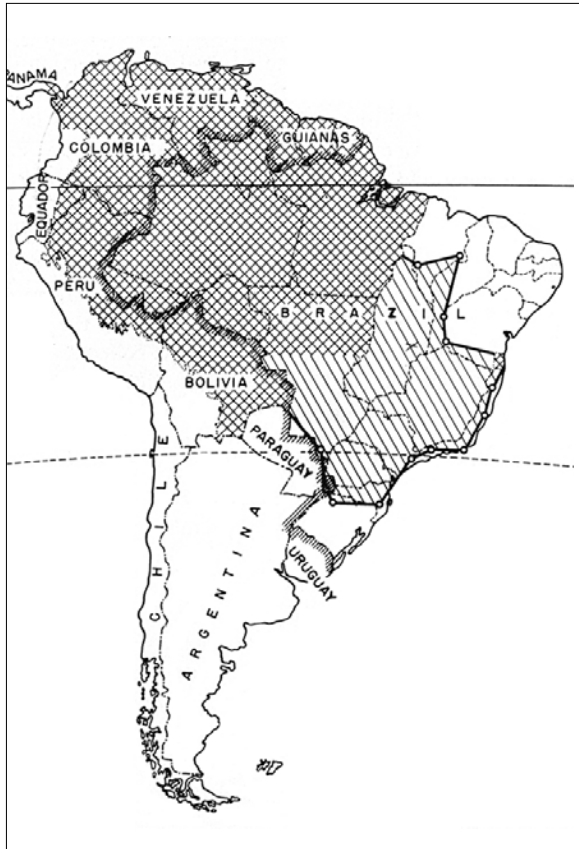
visando à retirada da colaboração da Fundação Rockefeller do serviço antiestegômico no Brasil. Explicou, inclusive, que foi moderado na Conferência Sanitária daquele ano, porque "não era conveniente antecipar um programa que talvez pudesse estar em desacordo com a futura orientação do serviço sob controle do governo" (Soper, 1939a, pp. 19-20). Em 1939, a Rockefeller concentrou esforços na campanha contra o *gambiae*, e no ano seguinte deixou de renovar o acordo para a profilaxia da febre amarela com o governo brasileiro. Em 23 de janeiro de 1940, o decreto-lei nº 1.975 criou o Serviço Nacional de Febre Amarela, sob responsabilidade exclusiva dos sanitaristas brasileiros.[36]

Muitos cientistas sociais, expressando uma corrente de pensamento nacionalista que se fortalecia no âmbito da saúde pública e em outros campos profissionais, viriam a afirmar que a Rockefeller se retirou da campanha contra a febre amarela humilhada, por não ter sido capaz de levar a bom termo o combate contra a doença. A verdade é que se conhece mal a transição negociada nessa conjuntura inteiramente dominada pelas necessidades impostas pela Segunda Guerra Mundial, envolvendo, de um lado, o governo brasileiro, em particular os serviços de saúde, cuja modelagem fora profundamente influenciada pelas ações e pelo modelo organizacional da Rockefeller; de outro, as agências públicas e privadas norte-americanas que assumiam novas posições, não menos importantes que as anteriores, no campo da saúde pública e das ciências biomédicas, sobretudo através da Fundação SESP.

O Serviço Nacional de Febre Amarela depois passou a ser administrado pelos brasileiros, mas teve de fazer correções de rumo, sem as quais não teria sido possível o desfecho bem-sucedido 18 anos depois.

Tudo indica que a erradicação do *Aedes aegypti* tinha adversários, que criticavam o custo desproporcional do programa e pediam prioridade para outros problemas sanitários considerados mais graves. Há indícios, também, de que já havia quem propusesse a "vacinação geral urbana" como alternativa à erradicação do mosquito. Tomando como exemplo a varíola, que continuava a ser um grave problema

Organograma do Serviço Nacional de Febre Amarela.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela
LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

mesmo nos países que usavam o invento de Jenner há mais de um século, Soper (ibidem) argumentava que as medidas contra o *Aedes aegypti* só deviam ser abandonadas em favor da vacinação em condições muito especiais, onde a campanha antilarvária fosse muito dispendiosa ou difícil.

Os defensores dessa campanha usavam argumentos econômicos. À medida que áreas mais extensas fossem libertadas do mosquito, maior seria o ímpeto do empreendimento, porque número relativamente maior de pessoas ficaria disponível para atacar as áreas menores remanescentes, e também porque diminuiriam as chances de reinfestação das áreas libertadas. Uma vez obtido o índice zero, prevenir a reinfestação seria muito mais barato do que manter, permanentemente, índices domiciliários baixos.[37] Além disso, as medidas antilarvárias serviam à profilaxia de outras doenças, como o dengue e a filariose, além de proporcionar maior "conforto" para os habitantes das cidades (ibidem).

Para tornar mais eficiente a implementação das medidas de quarentena e prevenção da febre amarela recomendadas pela Convenção Sanitária Internacional de 1926, e pelas convenções sanitárias para a Navegação Aérea de 1933 e 1944, a Organização Mundial de Saúde promoveu de 1º a 6 de dezembro de 1949 um Painel sobre Febre Amarela, com o objetivo de delimitar as áreas endêmicas dos continentes americano e africano. Tal delimitação foi sacramentada pela Terceira Assembléia Mundial de Saúde em 20 de maio de 1950. O mapa mostra a área endêmica na África, onde inquéritos epidemiológicos mais sistemáticos começaram a ser feitos somente a partir de 1925. Além do *Aedes aegypti*, 16 espécies de mosquito mostraram-se capazes de transmitir a doença para humanos e primatas. Um programa maciço de vacinações iniciado nos anos 1940 arrefeceu as epidemias durante a década de 1950, mas elas ressurgiriam, com violência, nos anos 1960 (Meegan, 1988, pp. 219-31; Monath, 1988, pp. 27-39).
Smith in Strode,1951, p.625

Waldemar Antunes, diretor do Serviço Nacional de Febre Amarela, defendeu a necessidade de modificar-se o conceito de "zonas endêmicas" de febre amarela perante o Comitê de Peritos em Febre Amarela da Organização Mundial de Saúde, reunido em Genebra, em dezembro de 1949. Apresentou farta documentação referente aos progressos da erradicação do *Aedes aegypti*. Procurou demonstrar a "maneira diversa como ocorrem os casos de febre amarela silvestre em áreas endêmicas e epidêmicas", baseando-se na observação de mais de mil casos humanos positivados pela viscerotomia no Brasil durante o decênio 1935-45. O Comitê de Peritos resolveu, então, definir quatro tipos de áreas amarílicas. Áreas endêmicas e epidêmicas, com transmissão de homem a homem, pelo vetor clássico, o *Aedes aegypti*, permanecendo a doença ativa por períodos de tempo mais ou menos longos. Áreas enzoóticas e epizoóticas, com ausência do *Aedes aegypti*: além dos casos em animais silvestres sensíveis, os casos humanos, considerados acidentais no ciclo da transmissão da doença inseto-animal silvestre, podiam ocorrer de modo mais ou menos constante nessas áreas, ou apenas esporadicamente.

Segundo este novo critério, áreas do Brasil consideradas como 'endêmicas' de febre amarela — a Amazônia e os municípios de Ilhéus e Itabuna, na Bahia — delimitados pela United Nations Relief and Rehabilitation Administration (UNRRA), em julho de 1946, passariam a ser consideradas como enzoóticas, "e se algum caso houver fora delas, como já os houve apenas em número de dois, desde 1946, serão classificadas como epizoóticas, devido à ausência do *aegypti* nas referidas áreas." Tais distinções tinham importância prática, já que os países com áreas endêmicas e epidêmicas estavam sujeitos a restrições quarentenárias, o que deixava de acontecer com aqueles que possuíssem apenas áreas enzoóticas ou epizoóticas de febre amarela ("Resumo das atividades do Serviço Nacional de Febre Amarela durante o ano de 1949", 1950, p. 3.) O mapa mostra, em linhas cruzadas, a zona enzoótica da América do Sul, e em linhas diagonais, a zona epizoótica, ou melhor, os pontos mais distantes da primeira em que a febre amarela silvestre ocorrera ou onde macacos imunes tinha sido encontrados.

Taylor in Strode, 1951, p. 491

Até a entrega do Serviço de Febre Amarela aos brasileiros, a Fundação Rockefeller conseguira eliminar o *Aedes aegypti* do Espírito Santo (1938), Paraná (1939), Goiás (1939), território de Roraima e, ainda, grande parte da zona açucareira ao sul de Pernambuco (sessenta localidades), e uma vasta área ao sul da Bahia (31 municípios). Apesar destes resultados, o programa patinava perigosamente no Nordeste, a região mais densamente infestada pelo *Aedes aegypti*.

Em fins de 1935, estavam lá 988 dos 1.792 postos antilarvários em funcionamento no Brasil. Índices negativos obtidos em 92% deles, associados a conveniências financeiras da Rockefeller e do governo brasileiro, levaram ao fechamento de 979 postos nordestinos. Os dirigentes da campanha confiavam na inspeção preventiva periódica pelas turmas de captura de alados, supondo que a reinfestação, se ocorresse, seria tardia e lenta, por ser o *aegypti* um mosquito de hábitos domésticos (Franco, 1969, p. 135).

Os fatos contradisseram esta suposição, ocorrendo com surpreendente rapidez a reinfestação de Carpina, em Pernambuco, e logo de várias outras localidades nordestinas. Muitos postos foram reabertos, chegando-se a 1.329 em fins de 1936, mas, em dezembro de 1938, foram novamente fechados aqueles que apresentavam índices negativos. O mosquito tornou a conquistar os espaços de onde fora expulso.

Em abril de 1940, os drs. Paulo Luiz Rouanet, Odair Franco e Anibal Santos analisaram a situação em "Considerações sobre a campanha antiestegômica no Nordeste do Brasil" (SNFA, Recife, 1940). O Serviço dirigido por Soper e Sérvulo Lima tinha uma organização modelar, era muito eficiente, mas estava perdendo a guerra contra o mosquito. Além da reinfestação dos postos fechados — que invibializava o argumento econômico dos defensores do programa —, "não era possível manter, simultaneamente, o serviço antilarvário em todos eles e ainda mais nas novas localidades positivas que viessem a exigir a instalação de postos de combate ao mosquito" (ibidem, p. 137). Segundo os autores, o calcanhar-de-aquiles do programa era o trabalho efetuado nas zonas rurais, que se restringia à proximidade das cidades. Os índices resistentes ou instáveis se deviam à permanência do mosquito nas pontas de ruas não controladas, nas estradas, engenhos e sítios, e também à margem das rodovias, ferrovias e rios navegáveis situados na periferia dos centros urbanos ou a alguma distância deles. As cidades só ficariam definitivamente livres do *Aedes aegypti* se suas periferias e hinterlândias estivessem com índices estegômicos rigorosamente negativos (ibidem).

O Serviço de Malária do Nordeste, que estava em vias de liquidar o último foco do *Anopheles gambiae*, apesar de reproduzir a organização do Serviço de Febre Amarela, estabelecera algumas rotinas novas que os autores julgavam essenciais à destruição do *Aedes aegypti*: seria preciso inspecionar todas as ruas e casas do município infestado, e atacar o mosquito em suas diversas fases evolutivas. Em documento datado de novembro de 1940, Rouanet, Franco e Amador Corrêa Campos detalharam o "Plano geral para os trabalhos de levantamento de índice estegômico por município". O mais importante era a confecção de mapas que descrevessem, em detalhes, a posição de todas as vilas, povoados, fazendas, engenhos, estradas vicinais do município, para que os guardas pudessem levar a todas as suas habitações o levantamento do índice estegômico e, em seguida, o combate ao mosquito. Mais tarde, essas operações foram unificadas: à medida que faziam o levantamento, os guardas aplicavam o inseticida num raio de cem metros ao redor da casa que apresentasse foco de *Aedes aegypti*.

Um estudo feito em 1942 por João Távora Teixeira Leite, do SNFA, mostrou que os ovos desse mosquito, em condições favoráveis de temperatura e umidade, podiam eclodir até 450 dias após a postura. A intensa migração de nordestinos para as cidades litorâneas poderia comprometer todo o programa, se a erradicação não fosse absolutamente eficiente nas zonas rurais de dispersão de homens e mosquitos.

Segundo Odair Franco (1968, p. 138), em 1940 ainda havia sérias dúvidas nas fileiras do serviço quanto à viabilidade de se alcançar esta meta. As dúvidas foram dissipadas com os resultados extremamente positivos das novas técnicas implementadas a partir de 19 de outubro de 1940, em Glória de Goitá, Pernambuco, e logo em todos os municípios da Circunscrição Nordeste. Os focos de larvas e ninfas eram tratados com mistura de óleo Diesel (75%) e Fuel (25%).

O combate à fase alada fazia-se com inseticida — o chamado PTQ, à base de pirocide, tetracloreto de carbono e querosene —, aplicado por meio de bombas aspersoras manuais no interior das casas com focos, e naquelas situadas num raio de cem metros de cada foco. No Nordeste, a maioria era encontrada em jarras e outros vasilhames de barro, em cujas paredes internas ficavam aderidos os ovos, que resistiam à ação do petróleo, eclodindo mais tarde, quando os recipientes voltavam a receber água. Passou-se, então, a flambar suas paredes internas com pano embebido na mistura larvicida e em chamas. Quando o índice se tornava negativo em todo o município, o posto passava à vigilância em ciclo longo, até que fosse considerado extinto o *Aedes aegypti* (ibidem, pp. 139-40).

Sua erradicação foi, pela primeira vez, sancionada em documento oficial no decreto nº 8.675, de 4 de fevereiro de 1942, que aprovou o Regulamento do Serviço Nacional de Febre Amarela, agora vinculado ao Departamento Nacional de Saúde do Ministério da Educação e Saúde Pública. O art. 10º atribuía à Seção de Controle Antiestegômico a responsabilidade pela preparação de planos a serem executados pelos serviços de campos, visando à "eliminação completa da espécie".[38]

O serviço, dirigido inicialmente pelo dr. Sérvulo Lima e, a partir de 21 de maio de 1941, por Waldemar da Silva Sá Antunes, contava com 2.759 postos antilarvários e um total de 8.666 "núcleos de trabalho", em localidades interioranas e em todos os portos marítimos, fluviais e aéreos.[39] Eram então considerados livres do mosquito o Maranhão, Espírito Santo, Goiás, Pará, Santa Catarina, Distrito Federal e Minas Gerais. Mato Grosso só não estava limpo por causa "das reinfestações vindas pelo rio Paraguai". Rio Grande do Sul, São Paulo e Rio de Janeiro vinham sendo intensivamente trabalhados. "Muitas partes da bacia amazônica ... parecem nunca ter sido invadidas pelo *Aedes aegypti*". A batalha final dar-se-ia no Nordeste, onde o mosquito continuava "bem arraigado em muitas zonas estritamente rurais" (Soper, 1942, p. 7).

O programa de erradicação começou a avançar mais rápido a partir de 1947, quando se passou a usar o DDT (dicloro-difenil-tricloretano). Logo se adotou o chamado método "perifocal", idealizado por Otávio Pinto Severo para dar cabo, simultaneamente, das formas aquática e alada do mosquito. O inseticida de ação residual era aplicado por meio de bomba aspersora manual em qualquer depósito, com ou sem foco, e mesmo sem água, dentro e fora das casas. O inseticida era aplicado também nos móveis e nas paredes próximas aos depósitos.[40] Segundo Odair Franco (1968, pp. 141-2), em muitas localidades infestadas bastou uma aplicação do DDT para que fosse reduzido a zero o índice de *Aedes aegypti*. Tal desempenho levou à adoção do método perifocal em outros países, sob a orientação de médicos e guardas sanitários brasileiros.

Em 1950, a campanha do Serviço Nacional de Febre Amarela estava no seu auge, abarcando 112.950 localidades e um contingente de 3.249 servidores. Naquele ano, a espécie foi erradicada em mais quatro estados: Piauí, Rio Grande do Norte, Ceará e Sergipe. Os 15.031 núcleos residenciais da Paraíba tinham sofrido detalhada investigação entomológica. Achavam-se isentos do vetor urbano da febre amarela 16 estados, cinco territórios e o Distrito Federal ("Resumo das atividades do Serviço Nacional de Febre Amarela durante o ano de 1949", p.1).

O programa implementado no Brasil seria um empreendimento inútil sem um acordo internacional que garantisse a aplicação simultânea e uniforme das mesmas medidas nos países vizinhos que abrigavam o *Aedes aegypti*. Quando em 1942, a XI Conferência Sanitária Pan-Americana aprovou resolução nesse sentido, apenas Peru, Bolívia e Guiana Inglesa cuidavam da erradicação do mosquito e da vacinação das populações expostas à febre amarela silvestre.[41] Em outubro de 1947, o Conselho Diretor da Organização Sanitária Pan-Americana, reunido em Buenos Aires, aprovou o plano para a erradicação continental do *Aedes aegypti* proposto pelo dr. Heitor Praguer Fróes (1949), diretor do Departamento Nacional de Saúde, o órgão do Ministério da Educação e Saúde ao qual o SNFA estava subordinado, cabendo àquela agência pan-americana coordenar a campanha no continente. Soper, que era agora o seu diretor, pediu ao ministro Clemente Mariani para fazer "uso integral" do pessoal do SNFA, que tinha "mais experiência no que diz respeito a este problema do que qualquer outro grupo de trabalhadores do mundo" (apud Franco, 1968, p. 143).

No Brasil, a dinâmica do programa não arrefeceu, apesar das mudanças institucionais ocorridas na área da saúde durante os anos 1950. Depois que as pastas da Educação e Saúde se separaram, em 25 de julho de 1953, Luís Ferreira Tavares Lessa substituiu Waldemar Antunes na direção do Serviço Nacional de Febre Amarela. Este deixou quando o Departamento Nacional de Endemias Rurais (DNERu), criado pela lei nº 2.743, de 7 de março de 1956, absorveu os Serviços Nacionais de Malária, Peste e Febre Amarela. Mario Pinotti, diretor geral do novo Departamento, designou um coordenador para cada uma

das 13 endemias que estavam sob sua jurisdição, assumindo Odair Franco a coordenação do Combate à Febre Amarela (Franco, 1969, pp. 150-1).

Dois anos depois, o DNERu considerou erradicado o mosquito no Brasil. A Repartição Sanitária Pan-Americana deu início à verificação final dos resultados em 102 municípios da Paraíba, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Bahia, com a cooperação de Otávio Pinto Severo, médico brasileiro que era consultor da Campanha de Erradicação do *Aedes Aegypti* conduzida por aquela repartição. Os resultados da inspeção foram negativos, e em 2 de outubro de 1958, a XV Conferência Sanitária Pan-Americana, realizada em Porto Rico, aprovou resolução declarando livres do *Aedes aegypti* não apenas o Brasil, mas também Belize, Bolívia, Equador, Guiana Francesa, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Uruguai e a Zona do Canal (ibiem, pp. 144-5). Nos anos seguintes, o DNRu reduziu drasticamente o pessoal engajado na coordenação da febre amarela, mantendo apenas os serviços de vacinação e viscerotomia, e um de vigilância atento aos aeroportos internacionais, aos portos marítimos e fluviais e às localidades situadas nas fronteiras do país. Em 14 de julho de 1961, Aprígio Salgado, diretor geral substituto do DNERu, extinguiu as coordenações por doenças, enfeixando suas atividades numa Divisão de Profilaxia. O epílogo da campanha arquitetada pela Fundação Rockefeller e concluída pelos sanitaristas foi o decreto nº 56.759, promulgado pelo presidente Castelo Branco em 20 de agosto de 1965, extinguindo aquele, de maio de 1932, que definira o arcabouço legal do Serviço de Febre Amarela.[42]

A etiologia viral e o desenvolvimento de novas vacinas contra a febre amarela

Um marco fundamental na história da febre amarela foi assentado na África Ocidental francesa, mais especificamente, em Lagos, em 1927, quando três médicos da Fundação Rockefeller — Adrian Stockes, Johannes H. Bauer e N. Paul Hudson — conseguiram infectar um macaco nativo da Índia, o *rhesus* (*Macaca mulata*), estabelecendo, assim, um modelo animal que iria propiciar um *boom* de estudos experimentais sobre a doença (Stokes, Bauer e Hudson, 1928). Para sermos mais precisos, devemos dizer que naquele momento se confirmou que o *rhesus* era sensível ao "vírus africano" da febre amarela, o que abria, de imediato, duas linhas de investigação que foram avidamente perseguidas por diversos laboratórios: verificar a sensibilidade de outros macacos ao vírus e verificar a identidade dos então chamados "vírus africano" e "vírus americano" (Soper, 1937, p. 380).

Os próprios médicos da Comissão Rockefeller verificaram que as inoculações de material virulento no *Macacus sinicus* davam resultados menos seguros. Em diversos outros macacos africanos, inclusive o chimpanzé, e em sagüis brasileiros, falharam completamente. Os *pseudocebus* brasileiros inoculados por Henrique Aragão, no Instituto Oswaldo Cruz, apresentaram febre, mas não morreram. Tampouco morreram os *cebus* testados no laboratório da Bahia por Nelson C. Davis, não obstante transmitissem a doença ao *rhesus*, "demonstrando assim a permanência do vírus perfeitamente ativo no organismo de um animal pouco sensível a ele" (Aragão, jul.1929, p. 849). Davis e José Teixeira, do IOC, fizeram experiências igualmente inconclusivas com o macaco-de-cheiro do Amazonas (*Saimiri siusreus*). As experiências feitas no Instituto Oswaldo Cruz, no Laboratório de Febre Amarela da Rockefeller, na Bahia, e no Instituto Butantã, em São Paulo, confirmaram a sensibilidade do *rhesus* e do *cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) ao vírus brasileiro. Experiências similares feitas em porquinhos-da-índia, gatos, coelhos, ratos, camundongos, carneiros, cavalos, preguiças e gambás fracassaram completamente (Aragão, 1929, p. 6) — o que não deixava aos cientistas interessados na febre amarela outro caminho senão o de adotar o modelo experimental estabelecido pelos norte-americanos. É preciso ter em mente que isso introduzia mais um diferencial de ordem econômica entre os laboratórios que competiam por resultados nessa área de pesquisa, já que tinham de importar grandes quantidades de *rhesus*, dispendioso animal de origem indiana, se quisessem manter-se no páreo.

Grade para estender pele de tatu capturado nos estudos epidemiológicos efetuados pelo Serviço de Febre Amarela e a Fundação Rockefeller. Anápolis, GO, agosto de 1936.
Foto: R. M. Gilmore
Coc/Fiocruz

pela ação nos organismos parasitados, animais e humanos, captada através da observação das alterações do sangue e de outros líquidos orgânicos, das lesões nos órgãos e dos sinais clínicos que iam se sucedendo no curso da infecção.

Como vimos, nos cadáveres de amarelentos — humanos ou animais — o vírus se dava a "ver" principalmente pelas lesões "típicas" no fígado. Comprovado o curso fatal da febre amarela com base no quadro clássico estabelecido por Councilman e Rocha Lima, e naquele recém-descrito por Magarino Torres, inferia-se a presença do vírus.

As fontes que documentam o surto de experimentação científica desencadeado em 1927 revelam um processo caracterizado por intensa competição entre os laboratórios norte-americanos, europeus e brasileiros. Os pesquisadores desses laboratórios intercambiavam materiais e resultados, até certo ponto colaboravam uns com os outros, mas os trabalhos publicados no período revelam clara preocupação em demarcar prioridades, à medida que se iam sucedendo rapidamente os novos achados.

As inoculações em *rhesus* se faziam às centenas. Por via subcutânea, venosa ou intraperitoneal, injetava-se sangue e outras matérias orgânicas de doentes de febre amarela. Os macacos eram submetidos a picadas de mosquitos previamente infectados, ou inoculados com emulsões desses mosquitos. Por outro lado, testava-se em que medida os mosquitos eram infectáveis com sangue e outros líquidos extraídos de macacos doentes.

Sendo o vírus um agente etiológico não visível ainda pelos microscópios disponíveis na época, não se podia distinguir o brasileiro e africano por suas características morfológicas. Só era possível conhecer as propriedades de ambos indiretamente, pelo modo como reagiam às condições do ambiente e aos meios de cultura artificialmente alterados no laboratório, e

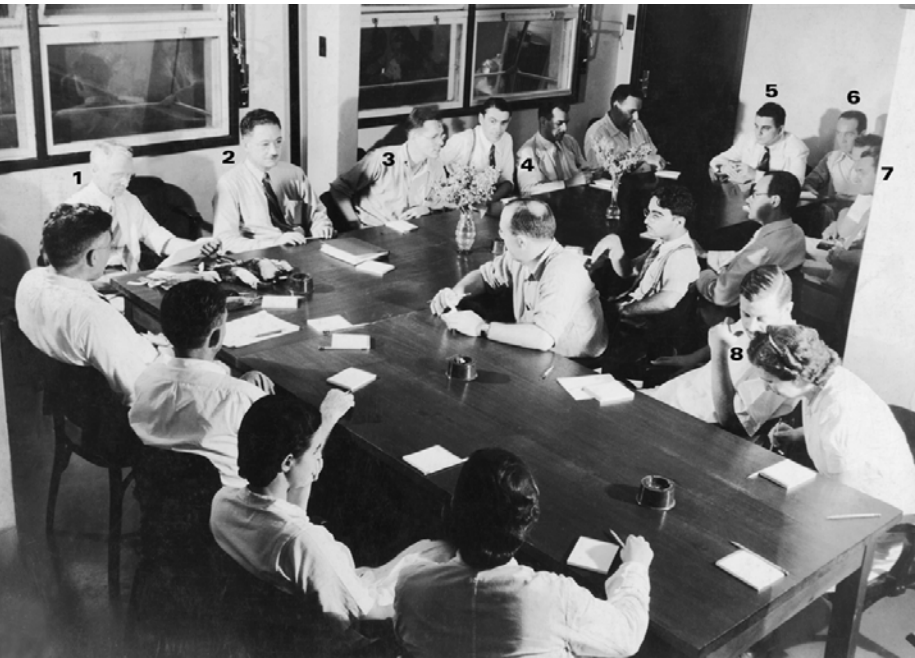
Localidades no Brasil onde foram capturadas espécies de macacos imunes à febre amarela.
Bugher in Strode, 1951, p. 311

Drs. Gastão César e Hugo Laemmert sangrando um macaco no coração com uso de vênula no Laboratório do Serviço de Febre Amarela, Rio de Janeiro, agosto de 1935.
Coc/Fiocruz

Norte-americanos e ingleses na África; Hindle na Inglaterra; Aragão, Costa Cruz e outros cientistas em Manguinhos; Lemos Monteiro no Butantã verificaram diversas propriedades do vírus. Era pouco resistente ao calor e aos agentes químicos, e conservava sua virulência por mais tempo em baixas temperaturas. Utilizando muitas vezes preparados orgânicos que viajavam longas distâncias — da África ao Brasil, e de focos sul-americanos ou africanos aos laboratórios dos Estados Unidos, Inglaterra e França —, os cientistas investigavam meios de cultura mais adequados para obter a rápida multiplicação do vírus e a conservação de sua capacidade infectante pelo maior tempo possível.

Seguindo os passos dos norte-americanos e ingleses na África, Aragão, Marques da Cunha, Julio Muniz, Lemos Monteiro e Davis, no Brasil, estudavam as variações de virulência do sangue e emulsão de fígado contendo vírus brasileiro e africano (vírus *Asibi* fornecido por Soper), à medida que passavam de *rhesus* em *rhesus*. Embora o vírus africano parecesse às vezes matar mais rápido, a doença induzida por ambos evoluía da mesma maneira, e as lesões anatomopatológicas eram idênticas. Aragão e Davis verificaram que os *rhesus* que não sucumbiam ao vírus brasileiro se tornavam resistentes ao africano, e vice-versa.[43]

Três décadas antes, em Cuba e no Brasil, se tinha demonstrado que a febre amarela era uma doença produzida por um microrganismo ainda indeterminado que circulava no sangue humano durante três dias, tempo durante o qual era sugado pelo *Aedes aegypti*, considerado o único transmissor. Aventara-se a hipótese de que fosse um "vírus filtrável", e agora se sabia que esse vírus infectava certos macacos, mas "sobre a sua verdadeira natureza nenhum progresso foi feito" (ibidem, pp.9-10).

O fato de se ter comprovado a infecção de um vertebrado que vivia num ambiente tão diferente daquele habitado pelo homem reabriu postulados básicos da transmissão da febre amarela. Antes mesmo da descoberta da febre amarela silvestre, em 1932, já se sabia que outros insetos, além do *Aedes aegypti*, eram capazes de transmitir o vírus (Bauer, 1928).

Reunião de trabalho com o *staff* do laboratório de febre amarela em Manguinhos: presentes 1- F. P. Hogan; 2- Fred L. Soper; 3- Loring Whitman;; 4- Henrique Penna; 5- Madureira Pará; 6- Nelson Cerqueira; 7- Simon Kossobudisky; 8- Hugo Lemmertz; 9- Raymond Shannon; 10- Austin Kerr. Rio de Janeiro, provavelmente final da década de 1930.
Coc/Fiocruz

E mais, as pesquisas em curso mostravam que havia outras formas de transmissão além da picada. Em Manguinhos, nos anos 1928-30, o entomologista Costa Lima fez diversas observações importantes a esse respeito, que punham em dúvida postulados solidamente estabelecidos.

Nada se sabia sobre a evolução do vírus no *Aedes aegypti,* além do fato de que o conservava por toda a vida depois de infectado. A quantidade de vírus em cada exemplar devia ser grande, pois se obtinha a infecção do *rhesus* com apenas três mosquitos infectados e emulsionados, mesmo em altas diluições (Aragão, 1929, pp.10-1).

Experiências feitas no Brasil, no começo do século, pela missão médica do Instituto Pasteur haviam demonstrado que o *Culex fatigans*, o *Anopheles*, o *Tenyorhynchus* e outros mosquitos não transmitiam a febre amarela. Bauer e Hudson (1928), porém, mostraram que era possível infectar o *Aedes luteocephalus*, o *Aedes apicoannulatus* e o *Erepmopodites chrysogaster*. A busca de possíveis hospedeiros alados da febre amarela foi intensificada após a descoberta da febre amarela silvestre.

Costa Lima verificou que o vírus existia na hemolinfa dos mosquitos infectados, e que se podia infectar *Aedes aegpiti*

machos, fazendo-os sugar sangue de *rhesus* infectado, misturado com mel. O valor desse achado residia na possibilidade de se usarem os machos no trabalho científico, evitando-se, desta forma, o risco das picadas das fêmeas. Suas experiências mostraram que machos infectados infectavam fêmeas indenes. A possibilidade da transmissão da febre amarela de mosquito a mosquito, sem a necessidade da passagem do vírus pelo homem, talvez ajudasse a explicar os casos de febre amarela de "ligação epidemiológica obscura" (ibidem, p.12) que vinham se multiplicando às vésperas do reconhecimento da febre amarela silvestre.

Bauer e Hudson (1928), na África, tinham verificado que o vírus era capaz de infectar o *rhesus* quando se punha o sangue contaminado sobre a sua pele. Costa Lima descobriu que não apenas as picadas, mas também as fezes do *Aedes aegypti* eram infectantes. Depositando-as, simplesmente, sobre a pele de um *rhesus* podiam causar uma febre amarela mortal (ibidem, p. 7). As duas observações estabeleciam surpreendente analogia entre o modo de infecção da febre amarela e o da doença de Chagas, e tinham implicações epidemiológicas seriíssimas, já que indicavam outro circuito de propagação da doença, sem falar na possível "superinfecção" de indivíduos já picados pelo inseto.[44]

A infecção do *rhesus* (*Macaca mulata*) na África ocidental, em 1927, abriu as portas também para uma nova safra de vacinas contra a febre amarela, da qual resultaria a que está em uso hoje.

Os primeiros rebentos surgiram já em 1928: as vacinas de E. Hindle (1929), na Inglaterra, as de Henrique Aragão (1928a, 1928b, 1929) e Lemos Monteiro (1929), preparadas no Instituto Oswaldo Cruz e no Butantã, respectivamente. Eram feitas a partir de tecidos de macacos — fígado e baço — contendo o vírus da febre amarela. Para atenuar sua virulência, aqueles cientistas utilizaram métodos químicos semelhantes aos que eram empregados há anos na preparação de outras vacinas.

No âmbito da virologia — disciplina que se desgarrava da crisálida pasteuriana para se tornar autônoma — desenvolviam-se diversas técnicas bioquímicas novas que abriam via inteiramente diferente para a preparação da vacina e também para a verificação de sua potência e qualidade.

Se a posse ou privação de macacos *rhesus* representou um importante diferencial econômico para os laboratórios que pesquisavam febre amarela, o domínio daquelas técnicas e, não apenas isso, a capacidade de produzir inovações no campo da virologia "aplicada" tornaram-se condição *sine qua non* para se manterem como laboratório ou instituição de referência nessa área de pesquisa. Os cientistas do Instituto Oswaldo Cruz saíram em campo rápido, mas de posse de métodos e técnicas que logo se tornariam obsoletos.

As vacinas dos Institutos Oswaldo Cruz e Butantã

Em 1903, Marchoux, Salimbeni e Simond (pp. 665-731), demonstraram que o soro de um amarelento, quando inoculado numa pessoa suscetível, era capaz de protegê-la da doença. Demonstraram, assim, que a imunidade resultante de um acometimento de febre amarela era devida à presença no soro de substâncias que asseguravam proteção passiva no homem. A partir de 1927, o soro de convalescentes começou a ser usado nas experiências de imunidade cruzada que mencionamos acima, e também como método de proteção "passageira" dos pesquisadores que trabalhavam com a doença. Muita gente estava morrendo em conseqüência de infecções acidentalmente contraídas durante os estudos de campo e laboratório. Entre 1928 e 1931, houve 32 infecções graves que custaram a vida a cinco cientistas que trabalhavam com febre amarela, a começar por Adrian Stokes e Hideyo Noguchi (Berry e Kitchen, 1931, pp. 365-434). Isso justificava as inoculações experimentais. Mas a impressão que se tem, quando se examina a documentação relativa a este período, é que nunca a medicina — tanto aquela praticada por brasileiros como por norte-americanos — foi tão afoita no uso de cobaias humanas, especialmente sul-americanas e africanas, na experimentação com vacinas.

Quando irrompeu a epidemia de febre amarela no Rio de Janeiro, em 1928, Aragão (1929, p. 17) aplicou em cerca de duzentas pessoas — residentes na cidade ou estrangeiros de passagem por ela — 1 a 2 cc de soro de convalescentes, registrando "só num ou noutro caso ... certa depressão passageira". É possível que esta forma de soroterapia tenha sido utilizada por médicos que atuavam nos hospitais públicos da cidade, visto que o arsenal terapêutico contra a doença era ainda — e segue sendo — praticamente nulo ou meramente sintomático. Aragão testou também a chamada "soro-vacinação": inoculava uma dose de soro e outra de vírus. Diz que foram os resultados incertos do método e a dificuldade de obter soro em quantidade suficiente para imunizar em maior escala que o levaram a preparar uma vacina com "emulsões de órgãos de macacos infectados e esterilizados por alguns dos métodos já conhecidos" (ibidem, pp.17-8).

Dois pesquisadores da Escola de Medicina de Harvard, Theiler e Sellards, demonstraram, em 1928, em macacos mas não no homem, que a injeção de soro e vírus produzia uma imunidade ativa, fato que teria sido confirmado, em seguida, por outros pesquisadores (Theiler e Sellards, 1928, pp. 449-460; Hudson; Philip e Davis, 1929, pp. 223-232). Os norte-americanos obtiveram resultados incertos, que foram atribuídos aos métodos ainda precários de calibragem da concentração e potência do vírus e dos anticorpos contidos no soro.

Os norte-americanos não faziam menção às experiências de Aragão, nem este citava Theiler e Sellards. Ambos se referiam às experiências feitas por Davis. Ele havia contraído a febre amarela em seu laboratório, na Bahia, em abril de 1929, e passara a usar o próprio soro em provas de proteção em macacos. Fez a primeira e única tentativa de imunizar humanos com a "soro-vacinação" em novembro de 1930, usando como cobaia o entomologista Raymond Shannon, que aparentemente ficou imunizado, sem apresentar reação digna de nota.[45]

Ainda assim, o método foi considerado arriscado. O pessoal de laboratório continuou a ser protegido com soro imune, método falível, tendo sido registrados casos de febre amarela depois da inoculação supostamente protetora (Soper, 1937, p. 380).

Aragão iniciou a preparação de sua vacina 'química' com os resíduos orgânicos do primeiro *rhesus* que conseguiu infectar. Reduziu os órgãos a uma polpa, diluiu-a em água esterilizada, filtrou o caldo em gaze e esterilizou o produto com vapor de formol, segundo a técnica que usava, desde 1911, para preparar a vacina contra a espiroquetose das galinhas. Preocupado em estabelecer a precedência de seus esforços, afirma que já estava esta vacina em experiência no homem, quando recebeu a publicação em que Hindle descrevia as vacinas que havia desenvolvido, "uma simplesmente formolada , outra glicerinada e fenicada, usando em ambas uma parte de fígado para quatro da solução esterilizante, no primeiro caso formol a 1% e no segundo, uma solução a 60% de glicerina em água fenicada a 0,5%". Aragão preparou, então, a vacina glicerinada e fenicada de Hindle, e uma variante dela, "para comparação", formolada a 2% e fenicada a 0,5%, visando a obter "perfeita esterilidade em relação a bactérias e bolores, sem prejuízo da conservação do vírus". A receita de Hindle revelou-se, porém, por demais dolorosa em humanos, e Aragão passou a usar a segunda fórmula, que descrevia como "um líquido róseo amarelado, turvo, dando um pequeno depósito e não tendo cheiro desagradável" (Aragão, 1929, pp. 18-9).

As vacinas começaram a ser usadas entre as pessoas que trabalhavam com febre amarela no Instituto Oswaldo Cruz. Com o agravamento da epidemia no Rio de Janeiro, a de Aragão, provavelmente, passou a ser usada em larga escala, com o aval do Departamento Nacional de Saúde Pública. De janeiro a abril de 1929, foi aplicada em cerca de 25 mil pessoas, imigrantes estrangeiros, principalmente, mas em muitos brasileiros também. Aragão admitiu que os resultados não foram "inteiramente satisfatórios", e atribuiu isso à dosagem insuficiente e, em certos casos, a "uma extrema sensibilidade dos pacientes" ao vírus. Entre os vacinados residentes nos focos epidêmicos, cerca de 25 tinham contraído febre amarela, em alguns casos benigna, em outros, grave e mortal.[46] Houve um caso de infecção seis meses depois da vacinação, o do dr. Paulo Lewis, do Laboratório da Bahia (Soper, 1937, p. 380).

A vacina de Manguinhos submergiu na ambiência de insegurança e controvérsias geradas pela eclosão epidêmica de uma doença cujo tratamento permanecia indeterminado, e pela condensação de outros fatores de instabilidade pertinentes à vida econômica, social e política do país. Em março de 1929, Clementino Fraga, diretor do DNSP, declarou que não se responsabilizava por nenhuma vacina, nem julgava possível imunizar uma população de quase dois milhões de habitantes. A indesejada publicidade obrigou Carlos Chagas, diretor de Manguinhos, a suspender o fornecimento à saúde pública e a particulares.

Mas Aragão não abandonou as experiências com seu profilático. Experimentou doses maiores em macacos, e chegou a testar no homem 4 cc, “em uma só injeção ou em duas, com dez dias de intervalo”. Além disso, para aumentar o poder imunizante da vacina, a cada dois litros adicionou “50 cc. de sangue desfibrinado e formolado de *rhesus* infectados e colhido nos animais doentes em diferentes estágios da moléstia” (Aragão, 1929, pp. 19-20).

O Instituto Butantã também produziu vacina contra a febre amarela, mas neste caso não temos dados quanto ao uso que fez dela. Lemos Monteiro preparou alguns lotes seguindo a técnica preconizada por Aragão, e outros baseados em técnica de sua autoria. Ele usou clorofórmio, além de formol, como agente esterilizador do vírus, conforme Raymond Kelser (1927) fazia na preparação da vacina contra a peste bovina (*rinderpest*). Para obter o vírus, infectou dois *rhesus* com material extraído de um doente que contraíra a febre amarela no Rio de Janeiro e que falecera no Hospital de Isolamento de São Paulo, e infectou mais cinco *rhesus* com o vírus africano da raça *Asibi*. Este tinha percorrido longo caminho até chegar ao Butantã: de Lagos, Nigéria, seguira para o Instituto Rockefeller, em Nova York, que cedera o material a Aragão, o qual, por sua vez, enviara uma amostra ao colega paulista, sob a forma de “sangue e fígado secos, conservados no vácuo e em baixa temperatura”. A amostra proviera do 198º *rhesus* inoculado por Aragão. O Butantã não dispunha de tamanho número de animais, o que representava séria limitação às experiências de Monteiro. Em artigo publicado em 1929, este explicou, passo a passo, sua receita (Monteiro, 1929, p. 148):

- Colher assepticamente os órgãos (somente fígado e baço) e pesar;
- mergulhar em solução de fenol a 5% durante 15 minutos;
- lavar, pelo menos em duas vezes, em água fisiológica;
- cortar em pequenos pedaços e triturar com areia em um gral;
- adicionar cinco partes, em relação ao peso, de água fisiológica; emulsionar bem;
- filtrar em funil com quatro dobras de gaze, verificando o volume obtido;
- colocar num frasco com rolha esmerilhada e adicionar 1% de clorofórmio;
- fechar bem o frasco e colocar num agitador durante duas horas;
- deixar durante a noite na *frigidaire;*
- agitar, filtrar novamente em gaze e distribuir em ampolas de 2 c.c.[47]

As técnicas de diagnóstico retrospectivo e as vacinas da Rockefeller

A técnica da soro-vacinação utilizada por Theiler e Sellards e também Aragão em 1928, e Davis, em 1930, era o correlato daquele método para diagnóstico retrospectivo ao qual já nos referimos, que consistia em injetar no *rhesus* soro da pessoa suspeita de haver tido a febre amarela e, em seguida, sangue contendo vírus. Se o macaco sobrevivia, o soro provinha de pessoa que tivera a doença e, em conseqüência, adquirira os anticorpos que agora protegiam o animal. A única diferença entre esta técnica de diagnóstico e a de soro-vacinação é que, no último caso, utilizava-se soro sabidamemente imune.

Aragão reivindicou para si o mérito de haver estabelecido, em 1928, o método para diagnóstico retrospectivo, que “imprimiu um grande impulso às investigações epidemiológicas

e que tomou depois o nome de prova de proteção ... sendo o *rhesus* um animal muito caro, foi substituído pelo camundongo branco desde que, graças a Theiler, foi reconhecido esse animal como igualmente sensível à febre amarela, quando o vírus lhe era inoculado por via intracerebral" (Aragão, 1958, p. 558).

Em 1928, quando os estudos sobre febre amarela incorporaram o *rhesus* como seu principal modelo animal, já havia uma lista de mais de 65 doenças imputadas aos chamados "vírus filtráveis", isto é, microrganismos inacessíveis aos microscópios óticos mais potentes da época, e capazes de atravessar filtros que retinham as menores bactérias conhecidas. Em meados dos anos 1920, fora reconhecida mais uma característica importante desta classe ainda obscura de microrganismos: sua dependência exclusiva de células vivas para se reproduzir, o que constituía, ao mesmo tempo, uma limitação e um estímulo para as investigações nesta área, que se diferenciava cada vez mais dos objetos e técnicas tradicionais da bacteriologia (Hughes, 1977, pp. 93-108). As técnicas de cultivo em tecidos conhecidas (Steinhardt, Israeli e Lambert, 1913; Levaditi, 1913) ainda não permitiam contornar os complexos problemas relacionados à replicação dos vírus em animais vivos. Em 1931, Alice Woodruff e Ernest W. Goodpasture, patologistas da Universidade de Vanderbilt, conseguiram cultivar o vírus da varíola das aves na membrana cório-alentóide de embriões de galinha em crescimento. Esta técnica logo se disseminou pelo laboratórios de virologia, já que os ovos embrionados eram um hospedeiro mais barato e fácil de manipular que os animais de experiência. Possuíam várias membranas suscetíveis a infecção por diferentes vírus. Como veremos, constituiriam o substrato orgânico para a fabricação de diversas vacinas, inclusive a da febre amarela. Mas antes de isso acontecer, foi preciso superar complexos problemas em campo e em laboratório.

A descoberta de Theiller, publicada em 1930, representou inovação fundamental para todas as linhas de investigação concernentes à febre amarela. Libertou, parcialmente, os laboratórios mais pobres do dispendioso investimento na compra dos macacos indianos. O camundongo branco era mais fácil de conservar, manipular, reproduzir e transportar. E graças ao novo "modelo animal", ou a esse novo meio de cultura, obtiveram-se novas raças do vírus da febre amarela, com propriedades que ainda não tinham sido observadas nos hospedeiros humanos e animais até então conhecidos.

Utilizando cepa de vírus isolada pelos franceses Mathis, Sellards e Laigret em 1928, de um caso humano de febre amarela em Dacar, Theiller mostrou que o camundongo branco, habitualmente refratário à infecção, era capaz de contraí-la quando inoculado por via intracerebral. Os camundongos morriam de encefalite, sem apresentar lesão em outro tecido que não fosse o do sistema nervoso central. O vírus "fixado" em cérebro de camundongo ficou conhecido como "neurotrópico", por se comportar de forma diferente do vírus conhecido como viscerotrópico, isto é, do causador das lesões em vísceras como o fígado, que serviam para o diagnóstico da doença nos cadáveres de humanos e primatas (Soper, 1937, p. 381). Verificou-se que o vírus submetido a repetidas passagens em cérebro de camundongo perdia a capacidade de produzir lesões viscerais em macacos *rhesus*, ainda que adquirisse maior faculdade de atacar o seu sistema nervoso central.

Além de permitir o uso maciço da "prova de proteção", a descoberta de Theiler inaugurou uma nova etapa no desenvolvimento e controle da vacina contra a febre amarela.

Em maio de 1931, Sawyer, Kitchen e Lloyd (1931, 1932) iniciaram as experiências de imunização com o vírus neurotrópico combinado com soro imune humano, obtido de indivíduos que haviam sobrevivido a um ataque recente da doença. A adição de soro imune se devia ao receio de que esse vírus, por seu neurotropismo, fosse potencialmente perigoso para o homem: "a presença do soro impediria o vírus de penetrar na circulação do indivíduo inoculado, assegurando assim proteção contra qualquer atividade patogênica do vírus".[48] Experiências feitas com *rhesus* no laboratório de Nova York mostraram que essa vacina não era segura (Theiler e Whitman, jul. 1935, pp. 1.342-7). Ainda que fossem reduzidas as chances de ocorrer uma febre amarela

Um africano de 28 anos de nome Asibi, sobrevivente da forma benigna de febre amarela forneceu a amostra sangüínea a partir da qual proveio material viral usado para pesquisas em campo e em laboratório, além de ter dado início à cepa Asibi de vírus utilizada na produção da vacina.
Strode, 1951, p. 19

típica, havia o risco da encefalite e, para minimizá-lo, aumentou-se de 0.3 para 0.6 cc a quantidade de soro imune por quilo de peso total. Injetava-se a mistura de vírus vivo dessecado e soro humano imune, inoculando-se depois mais soro, de modo a completar a quantidade necessária para a proteção. A grande quantidade de soro requerida por este método de imunização tornava-o muito caro e inviável para uso em larga escala. Ainda assim, permitiu o controle das infecções em laboratório, que cessaram em 1931. Nos quatro anos seguintes, foram vacinadas cinqüenta pessoas na América do Sul, sendo 34 no Brasil (Rio de Janeiro, Bahia e Recife), 11 na Colômbia e 5 na Argentina (Soper, 1937, p. 382).

No começo dos anos 1930, os virologistas do laboratório de Nova York perseguiam dois objetivos. Por um lado, tentavam modificar o vírus da febre amarela, alterando os meios e as condições em que era cultivado, de modo a obter uma cepa com menos efeitos adversos e maior poder imunizante. Por outro lado, procuravam obter soros mais ricos em anticorpos, de maneira que doses muito pequenas fossem suficientes para proteger o indivíduo vacinado do risco da própria vacina (ibidem, p. 383). T. P. Hughes obteve um soro 'hiperimune', injetando semanalmente, por vários meses, altas doses de soro de *rhesus* infectados em cabras, até obter concentração de anticorpos 31 a 60 vezes maiores do que os do soro humano padrão. Em 1935, Loring Whitman verificou que ocorria um rápido e temporário aumento de anticorpos no sangue dos animais de experiência quando se administrava uma segunda dose de vírus semanas após a imunização. Este passou a ser o método para se obter soro hiperimune: inoculavam-se doses elevadas de vírus em macacos, seis a oito semanas após a vacinação; nove dias após a inoculação da dose hiperimunizante, colhiam-se soros com títulos de anticorpos vinte a sessenta vezes superiores ao do soro humano padrão.[49]

Concomitantemente, faziam-se experiências visando a atenuar o vírus por passagem em diversos meios de cultura. Em 1936, Lloyd, Theiller e Ricci conseguiram cultivar o vírus da febre amarela *in vitro*, em tecido de embrião de camundongo. O vírus que utilizaram não era a estirpe ou cepa neurotrópica francesa, que havia sido empregada na soro-vacinação humana. Era um vírus pantrópico dotado de elevada virulência, que proviera de um caso benigno de febre amarela num africano chamado Asibi, em Kpeve, Gana. O sangue deste doente fora inoculado em macaco *rhesus* por Mahaffy e Bauer, em 30 de junho de 1927, e nos seis anos e meio seguintes, até o cultivo em tecido de embrião de camundongo, o vírus foi transferido a mosquitos e sofreu 53 passagens em macacos *rhesus*, alternando períodos de vitalidade com a preservação no estado liofilizado.[50] Foi na 17ª série de experiências com cultura em tecidos que Lloyd, Theiler e Ricci utilizaram a cepa *Asibi* (Bica, 1988, pp. 158-9). Vinham acrescentando letras aos números das experiências para distinguir os meios de cultura testados. A cultura do *Asibi* em polpa de tecido embrionário de camundongo com 10% de soro de macaco normal em solução de Tyrode foi denominado 17E. A raça assim obtida era quase inteiramente destituída de viscerotropismo para o macaco, e não apresentava aumento do neurotropismo para o camundongo. Esse vírus, que se encontrava já na 130ª passagem, foi então usado na vacinação humana, mas a redução do viscerotropismo não era suficiente para se prescindir do soro imune. Ele ainda produzia em macacos grave infecção sistêmica. Em 1934, Lloyd e colaboradores adotaram outro curso nas experiências com meios de cultura, que viria a dar resultado mais promissor. Depois de 18 passagens do vírus em meio contendo tecido de embrião de camundongo, passaram a cultivá-lo em meio com embrião de galinha completo, efetuando aí 58 passagens. A mudança se deveu à preocupação de impedir a contaminação acidental por outro vírus de mamíferos que pudesse ser patogênico para o homem. Em seguida, o vírus foi transferido para meio contendo polpa de embrião de galinha, tendo-se agora o cuidado de retirar o sistema nervoso central do embrião para ver se diminuía a afinidade neurotrópica do vírus. Dando prosseguimento aos trabalhos de Lloyd, que faleceu em 1936[51], Theiller e Smith (1937a, 1937b) observaram que a cultura prolongada neste meio — onde já se tinham feito 39 passagens — ocasionava grande redução das afinidades víscero e neurotrópica do vírus

pertencente à série de experiências 17D. Após 114 subculturas realizadas desde 1934, chegou-se a uma cepa que produzia reações totalmente benignas quando inoculada subcutaneamente em macacos *rhesus*, revelando-se um imunizante eficaz contra inoculações subseqüentes de material altamente virulento. Ainda mais, o 17D deixou de causar encefalite fatal quando injetado no cérebro de macacos, não obstante conservasse esse efeito em camundongos. Por essas qualidades foi chamado de vírus "camarada".[52]

Segundo Lowy (2000, p. 5), Theiler apresentou aquela mutação do vírus *Asibi* numa reunião no Laboratório de Febre Amarela de Nova York, em 2 de novembro de 1936. Propôs que passassem logo à vacinação no homem com o 17D, sem soro imune. "Os participantes puseram-se de acordo com que a nova vacina fosse testada no Brasil". [53]

Levando as vacinas a campo...

Em outubro de 1935, Wray Lloyd viajou ao Brasil para iniciar os estudos de campo com a vacina que combinava o vírus 17E — aquele modificado por cultura em embrião de camundongo — e vários tipos de soro imune. Até abril de 1936, ela foi aplicada em 44 pessoas, usando-se soro imune humano. As provas de proteção a que foram submetidos 37 desses indivíduos mostraram que 35 apresentavam imunidade. Uma variante da vacina, combinando soro hiperimune de cabra e vírus 17E, foi testada em 16 pessoas. As provas de proteção pós-vacinais revelaram que as "cobaias" tinham sido imunizadas, mas apresentaram reações ao soro que chegavam a urticária generalizada. Houve outro resultado considerado adverso: em 15 indivíduos vacinados, o vírus permaneceu circulando no sangue até o 13º dia, o que possibilitava a infecção dos *Aedes aegypti* que picassem esses indivíduos. Soper (1937, pp. 383-4) atribuía o "esquecimento" tão tardio do vírus à eliminação dos anticorpos do soro heterólogo (aquele proveniente de espécie não humana) antes da produção da imunidade.

Um problema delicado, de difícil resolução, era o cálculo da quantidade de anticorpos que devia conter o soro hiperimune de animal. A dose ideal de anticorpos a inocular era aquela que impedisse a livre circulação do vírus no sangue sem prejudicar sua multiplicação, na medida suficiente para suscitar a reação imunitária no organismo humano. Os pesquisadores da Rockefeller tinham dados sobre a quantidade de soro humano padrão que era necessária para se obter esse resultado, mas tais dados não se aplicavam aos soros de cabra e macaco. Um fator complicava a dosagem dos soros heterólogos: aparentemente, o organismo humano os eliminava mais rapidamente do que os homólogos. Para compensar isso, optou-se por duplicar a quantidade de anticorpos considerados necessários ao se usarem soros animais em vez de humanos. As experiências de campo feitas no Brasil mostraram, porém, que essa dosagem era insuficiente quando se empregava o soro de cabra, e excessiva com o do *rhesus*.

A despeito desses resultados incertos, em Londrina, Paraná, entre 25 de fevereiro e 2 de março de 1936, foram vacinadas com vírus 17E e soro de cabra 215 colonos de origem européia que trabalhavam na floresta, e pessoal que prestava serviços hospitalares. Ao comparecer à Academia de Medicina, no ano seguinte, Soper explicou que havia febre amarela silvestre na região, a situação era "grave". Segundo Lowy (2000, p. 4), os diretores das firmas estrangeiras estabelecidas nas localidades afetadas pela epidemia apelaram diretamente à Rockefeller, e seus técnicos decidiram realizar uma "vacinação imperfeita" com soro hiperimune de origem animal, "estando conscientes dos riscos de tal vacinação".[54]

Os resultados não foram animadores: observações feitas em 207 vacinados mostraram que 176 tiveram reações séricas e 44 apresentaram reações ao vírus: 13 adoeceram a ponto de ficar acamados por um ou mais dias e 3 contraíram uma febre amarela benigna. De 184 pessoas examinadas um mês após a vacinação, 24, ou 13% apresentaram imunidade nula (Soper, 1937, p. 384).

Naquele mesmo período, 18 pessoas serviram como cobaias para uma vacina feita com o vírus 17E e soro imune

de macaco. Os resultados foram melhores do que os obtidos com o soro de cabra. As reações séricas limitaram-se a leve urticária local em metade do contingente humano. Não se encontrou o vírus no sangue examinado diariamente nas duas semanas seguintes, e todos os vacinados foram imunizados, de acordo com as provas de proteção realizadas trinta dias após a vacinação (Soper e Smith, 1938, pp.111-34; Theiler e Smith, 1936, pp. 2354-7).

À vista desses resultados, iniciou-se a produção de grande quantidade de soro hiperimune de macaco no laboratório de febre amarela da Bahia, para se fazerem testes de campo mais abrangentes no Brasil. De janeiro de 1936 a junho de 1937, 795 pessoas receberam a vacina feita com esse soro e o vírus 17E. Dois terços deste contingente (576 pessoas) foram vacinados em centros de estudo criados nos estados de Goiás, Paraná e Mato Grosso: em Anápolis (122 vacinados); Jacarezinho (223 vacinados) e Campo Grande (231 vacinados), respectivamente. Outras 219 pessoas foram vacinadas no laboratório do Rio de Janeiro e em várias localidades do Maranhão, São Paulo e Paraná.

A vacina não produziu reação de importância atribuível ao soro ou ao vírus. Mas as provas de proteção pós-vacinais deram percentagem de resultados negativos maior do que a obtida com os soros humano e de cabra. Em Campo Grande, setenta pessoas não apresentaram imunidade trinta dias após a vacinação. Soper (1937, pp. 384-5) atribuiu o insucesso à dosagem excessiva de anticorpos. "O soro de *rhesus* parece que é eliminado muito mais vagarosamente do que o de cabra, e a dupla dose de anticorpos administrada foi talvez capaz de impedir, em muitos casos, a ação imunizante do vírus".

Em 1934, dois anos após a descoberta da febre amarela silvestre, quando a IX Conferência Sanitária Pan-Americana recomendou a vacinação das populações expostas a ela, a vacina tinha ainda possibilidades limitadas, porque o vírus neurotrópico então utilizado requeria quantidade considerável de soro imune. A obtenção de soros hiperimunes de animais e de novas cepas de vírus permitiu vacinar contingentes humanos maiores a partir de 1935. Contudo, as reações sorológicas e outros problemas impediram o uso da vacina na escala requerida pelas epidemias de febre amarela silvestre detectadas no Brasil e em outros países sul-americanos.

As experiências de vacinação feitas até meados de 1937 então mostravam que: a) o soro humano dava melhores resultados, mas era impossível obtê-lo no volume necessário para vacinações em larga escala; b) o soro hiperimune de cabra propiciava alta percentagem de imunidade entre os vacinados, mas provocava reações muito intensas e não impedia a demorada circulação do vírus no sangue periférico, nem o aparecimento de sintomas atribuíveis ao vírus; c) o soro hiperimune de macaco produzia muito menos reações séricas e impedia a circulação do vírus, mas somente 65% das pessoas vacinadas ficaram imunizadas (ibidem, p. 285).

Em Nova York, em 30 de novembro de 1936, começaram os estudos preliminares em humanos com a vacina feita a partir do vírus 17D — isto é, com material proveniente da 227ª cultura do vírus desde a última passagem por um hospedeiro animal (Theiler e Smith, jun.1937, pp. 787-800). As reações observadas em alguns membros da Divisão Sanitária Internacional da Fundação Rockefeller foram tão insignificantes, e os resultados tão favoráveis que resolveram iniciar imediatamente as vacinações na América do Sul (Bica, 1988, p. 162; Soper, 1939a, p. 13). Como veremos, soro humano normal (ou seja, sem anticorpos contra a febre amarela) continuou a ser empregado na preparação da vacina, mas a adição de soro imune humano ou animal se tornou desnecessária, devido ao caráter benigno da nova cepa viral para o homem.

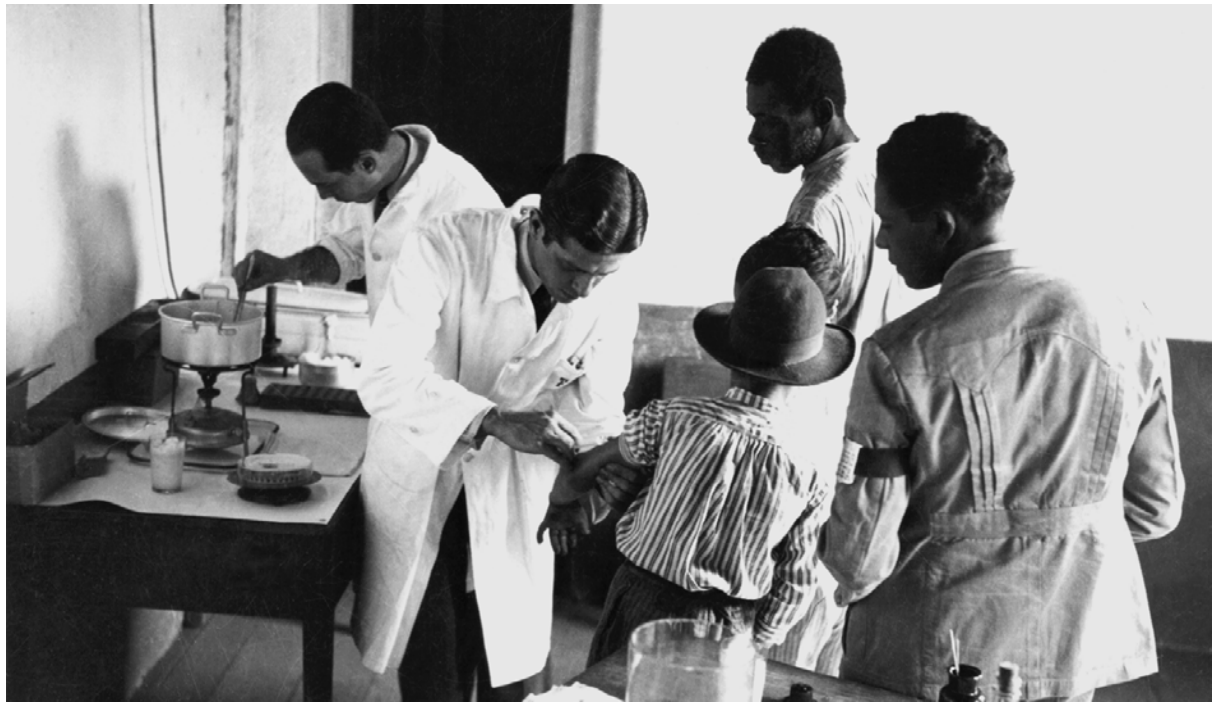
Em fevereiro de 1937, Hugh H. Smith iniciou as pesquisas de campo no Brasil com a cepa 17D, sem interromper, ainda, o uso do 17E com soros heterólogos. Entre as primeiras duzentas pessoas vacinadas no Rio de Janeiro, 20% referiram sintomas atribuíveis ao vírus: leve cefaléia e dor nas costas, seis a sete dias após a inoculação, com pequena reação febril em alguns casos. As provas de proteção pós-vacinais em 45 pessoas, cuja suscetibilidade fora comprovada antes da vacinação, revelaram que 42 (93%) apresentavam completa imunidade. O sangue de 29 vacinados foi inoculado em

camundongos, do quarto ao décimo dias após a vacinação, verificando-se que havia pequena quantidade de vírus em circulação no sangue de 13 pessoas, por um ou mais dias (Soper, 1937, pp. 386-7).

Em março de 1937, foi inaugurado, no *campus* do Instituto Oswaldo Cruz, o Laboratório do Serviço Especial de Profilaxia da Febre Amarela. Em junho, começou a vacinação em larga escala em municípios de Minas Gerais recém-infectados pela febre amarela silvestre. Foram vacinados principalmente trabalhadores rurais das plantações de café, primeiro em Varginha, no sul do estado, depois em Lavras, Três Corações e Três Pontas — ao todo, até o fim do ano, 38.077 pessoas, entre homens, mulheres e crianças de mais de dois anos, com resultados considerados muito bons.[55] Nessa campanha, foram aperfeiçoadas técnicas e rotinas de vacinação em grande escala, adotando-se em seguida um sistema de registro e controle tão minucioso quanto o já codificado para o combate ao *Aedes aegypti* e o serviço de viscerotomia.

A história do desenvolvimento das vacinas, testadas sucessivamente desde 1929 até a aplicação daquela considerada adequada à imunização de grandes contingentes populacionais, foi relatada por Soper em conferência na Academia Nacional de Medicina do Rio de Janeiro, em 4 de novembro de 1937. Até aquela data, mais de 18.000 pessoas tinham sido imunizadas com o "vírus camarada" no sul de Minas Gerais, vinte vezes mais gente do que nos seis anos anteriores.

Dr. Hugh H. Smith aplicando vacina de febre amarela em Minas Gerais, 1937.
Coc/Fiocruz

Vacinação na Fazenda Pedra Negra, em Três Pontas, MG, 15 de agosto de 1937.
Coc/Fiocruz

Críticas às vacinações em Manguinhos

À instituição que supostamente representava a comunidade médica do país, Soper comunicou este fato consumado, e a decisão de vacinar muitos milhares mais de brasileiros, não obstante considerasse a vacina ainda "em fase de observação e experiência".[56] Pouco antes de concluir sua exposição, aludiu a críticas a certas características da vacina, que haviam determinado o adiamento da imunização do pessoal da aviação em Miami e Brownsville, nos Estados Unidos. Tal duplicidade de critérios suscitou protestos, especialmente de parte do renomado entomologista Ângelo Moreira da Costa Lima, do Instituto Oswaldo Cruz, que acusou Rockefeller de estar fazendo do povo brasileiro "cobaia de grave comprovação experimental". Ele era um dos autores da hipótese que havia provocado o adiamento das vacinações nos Estados Unidos. Argumentava que o vírus circulante no sangue das pessoas vacinadas poderia ser sugado pelo *Aedes aegypti*, recuperando suas antigas propriedades viscerotrópicas, ao passar sucessivamente do mosquito para outros hospedeiros humanos. Em artigo publicado na *Revista Médico-Cirúrgica do Brasil*, em março de 1938[57], Costa Lima aventaria também a possibilidade de que o vírus "camarada" pudesse infectar os transmissores ainda mal conhecidos da febre amarela silvestre, readquirindo suas propriedades patogênicas mediante passagens sucessivas pelos animais que habitavam a mata. Segundo o entomologista de Manguinhos, enquanto não tivesse respostas seguras para essas questões, a Rockefeller deveria tratar a população brasileira com o mesmo escrúpulo que dispensava aos norte-americanos.

Na conferência de novembro de 1937, Soper argumentou que aquele era um risco subjacente a qualquer vacinação com vírus vivo. Disse também que o Laboratório de Febre Amarela do Rio de Janeiro já tinha iniciado estudos para verificar se o *Aedes aegypti* podia se infectar picando indivíduos vacinados, e se transmitiria o vírus vacínico a séries de *Macacus rhesus*. Confessava, porém, que não levava muito a sério aquela possibilidade, considerando a dificuldade de transmissão da febre amarela pelo *Aedes aegypti*, quando nos animais em experiência circulavam apenas pequenas quantidades de vírus, como acontecia com os vacinados. Além disso, tão provável quanto a hipótese de Costa Lima, era a de que, "pelo menos durante muitas passagens, o vírus mantivesse no mosquito suas qualidades culturais de vírus próprio para vacina, e assim se comportasse como o vírus 17D, quando é ele inoculado diretamente da cultura" (Soper, 1937, p. 388).

Em trabalho publicado em janeiro de 1939, Loring Whitman (jan. 1939, pp. 19-26) demonstrou que, em condições especiais, conseguia-se transmitir por meio do *Aedes aegypti* o vírus neurotrópico usado anteriormente na preparação da vacina, mas que isso não acontecia com o 17D. Na X Conferência Sanitária Pan-Americana (1938), Soper declarou que tinham fracassado as tentativas de infectar o mosquito, fazendo-o picar pessoas e macacos inoculados com o vírus "camarada",

> mesmo nos casos em que se comprovara a circulação do vírus no sangue dos indivíduos. Repetidas experiências não têm conseguido fazer o vírus recuperar as antigas propriedades nos mosquitos, nem por picada, nem pela inoculação de emulsões deles em animais suscetíveis. Ainda mais, o desenvolvimento de larvas de *Aedes aegypti* em soro contendo grandes quantidades de vírus 17D deu como resultado a obtenção de adultos infectados, comprovando-se a infecção pela inoculação em animais e experimentação. Pois bem, mesmo assim as fêmeas adultas foram incapazes de transmitir o vírus pela picada. A vacinação de milhares de pessoas em Asunción, Paraguai e em Santos Dumont ... não foi seguida de casos de febre amarela, apesar de que em ambos os lugares existia o *Aedes aegypti* em quantidades consideráveis. Não é exagero dizer-se que, em 18 meses de emprego do vírus 17D na América do Sul, não se patenteou qualquer contra-indicação (Soper, fev. 1939, pp. 16-7).

A questão parece ter tido pouca repercussão na imprensa brasileira médica e leiga. *O Brasil-Medico* (14 maio1938, n. 20, p. 485) limitou-se a transcrever trechos da conferência de Soper e do artigo de Costa Lima: "sem querer metermo-nos na discussão". Delegou a Barros Barreto, chefe do Departamento Nacional de Saúde, o "dever" de não deixar sem resposta o

artigo do entomologista de Manguinhos. Nossas pesquisas indicam que não houve essa resposta, e a "grave argüição" levantada por Costa Lima não teve a força necessária para impedir o crescimento exponencial das vacinações. Elas alcançavam 5.092 pessoas em 21 de setembro de 1937, mais de 10.000 em 19 de outubro, 39.000 ao encerrar-se aquele ano, vacinando-se mais 49.000 pessoas durante uma única semana de janeiro de 1938.[58] A essa altura, a vacina já havia ultrapassado as fronteiras do Brasil.

América Latina

A Oficina Sanitária Pan-Americana já havia determinado a imunização do pessoal das linhas aéreas que atravessavam zonas infectadas pela febre amarela. Parte desse pessoal fora vacinada no Brasil, Panamá e Peru.

O 17D começou a ser usado na Colômbia em junho de 1937 (Landazuri, departamento de Santander). Em 2 de janeiro de 1939, a vacina começou a ser produzida num laboratório da Seção de Estudos Especiais do Ministério do Trabalho, Higiene e Prevenção Social. Os primeiros lotes foram preparados por Hugh Smith, que se transferira para aquele país para adestrar um grupo de médicos na técnica de preparação da vacina e nas investigações sorológicas de campo. Durante o ano de 1939, foram preparadas 353.620 doses, boa parte das quais já em novo prédio inaugurado nos terrenos do Instituto Nacional de Higiene, em 22 de fevereiro (construiu-se também um laboratório de campo em Villavicencio, capital do departamento de Meta). Na época da X Conferência Sanitária Pan-Americana (1938), as vacinações na Colômbia ultrapassavam dez mil pessoas (Groot, 1999, p. 269; Soper, 1939a, pp. 13-4).

Em dezembro de 1937, em Asunción, Paraguai, o vírus 17D foi usado pela primeira vez para combater um surto de febre amarela urbana numa cidade infestada pelo *Aedes aegypti*.

A vasta epidemia de febre amarela silvestre detectada nas zonas mais ricas do Sul e Sudeste do Brasil, no começo de 1938, levou à ampliação do programa de imunizações. O governo brasileiro contribuiu com dois mil contos (cerca de cem mil dólares americanos), para que fossem vacinados pelo menos um milhão de pessoas durante aquele ano. Já se tinham imunizado mais de seiscentas mil até 15 de agosto, nos estados de Santa Catarina, São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e no Distrito Federal, aplicando-se a vacina "a todos os que a solicitam, inclusive crianças de poucos meses e mulheres em qualquer fase da gravidez" (Soper, 1939a, p. 17). A quase totalidade das vacinações era feita em povoados rurais das zonas com febre amarela silvestre. Só se usou a vacina para proteger populações urbanas contra a febre amarela transmitida por *Aedes aegypti* em Santos Dumont, Minas Gerais e, de forma menos sistemática, no Rio de Janeiro, quando a doença bateu às suas portas.

A duração do processo de produção da vacina foi encurtada, para que respondesse à demanda crescente (ver capítulo três) e, em fins de 1938, ela era satisfeita "pelo custo aproximado de dez centavos de dólar por pessoa, incluídos o equipamento, a manufatura e a aplicação da vacina". Soper esperava que o custo de preparação da vacina — de cerca de dois centavos de dólar por pessoa — diminuísse com o aperfeiçoamento do processo de produção. O "custo *per capita* da aplicação", porém, variava conforme a densidade populacional de cada região e as facilidades de transporte para alcançá-la (ibidem, p. 14).

Vacinação e verificações pós-vacinais

A vacina era reidratada e diluída imediatamente antes da inoculação. Era essencial que o vírus estivesse vivo naquele momento. Em 1937, a experiência já tinha mostrado que o vírus dessecado, em baixa temperatura, conservava-se por bastante tempo.

> Infelizmente, o vírus da vacina mesmo em suspensão em soro humano e completamente dessecado não é muito resistente à temperatura. Para preservar sua eficácia é necessário grande cuidado, conservando-o a uma temperatura aproximada de 0ºC

e enviando-o ao campo em garrafas térmicas de boca larga, preparadas com uma mistura de gelo e sal comum. Quando é necessário vacinar-se grandes grupos de pessoas, toma-se a precaução de reidratar com água destilada doses relativamente pequenas do vírus dessecado, mantendo-o no gelo depois de reidratado, para fazer a diluição final com soro fisiológico neutro, na própria seringa, imediatamente antes da inoculação (Soper, 1939, p. 14-5).

O Serviço de Vacinação tinha uma estrutura hierarquizada, com unidades coordenadas por divisões, que compunham os setores, por sua vez subordinados à diretoria do Serviço de Febre Amarela. Com a transferência deste serviço para o governo brasileiro, em 1940, a vacinação tendeu a ser incorporada à rotina de outras frentes, "de tal forma que todos os médicos saibam vacinar tão bem quanto fazer a punção num cadáver ou identificar um *stegomya*" (*Manual de Instruções Técnicas e Administrativas do SNF,* 1946).

Cada unidade de vacinação era composta por um médico, um auxiliar e um motorista. A primeira coisa que faziam ao chegar à sede do município era visitar o prefeito, o padre e o médico, as três principais autoridades nas cidades do interior, ou ainda o farmacêutico, os grandes proprietários rurais e o representante do Serviço de Febre Amarela, caso houvesse algum. Com a ajuda deles, o médico da unidade de vacinação obtinha um lugar para alojar seu pessoal e equipamento, uma relação das propriedades e escolas rurais da região e sugestões para organizar seu plano de trabalho, especialmente a indicação dos pontos mais adequados para concentrar a população rural do município e dos melhores itinerários para alcançar esses pontos, de acesso às vezes bastante difícil. Com a ajuda do prefeito, fazia publicar e distribuir 'avisos' com as datas, horas e lugares das vacinações.

Ao chegar ao local de vacinação, o primeiro cuidado do médico era obter do proprietário "um lugar amplo, acessível

Dr. Waldemar Antunes (no centro) com outros médicos do Serviço de Febre Amarela e o prefeito de Jupaciguara. Nos trabalhos de vacinação realizados pelo Serviço de Febre Amarela nas cidades do interior, era de praxe o contato inicial dos médicos ser feito com o prefeito, o padre e com o farmacêutico local — uma espécie de código de abordagem e aproximação entre a instituição e a população. Minas Gerais, 1935.
Coc/Fiocruz

AVISO

III- B-17

DESCALVADO

O SERVIÇO NACIONAL DE FEBRE AMARELA, em entendimento om a Prefeitura dêste Município, realizará vacinações nos lugares e horas baixo discriminados:

LOCALIDADES	DATA	HORA
Sítio S. Antonio	2 de Junho	14,00
Faz. S. Catarina	3 de Junho	8,30
Faz. Descalvado	3 de Junho	14,30
Faz. Sobrado	4 de Junho	8,30
Faz. S. Pedro	4 de Junho	14,00
Faz. S. Etelvina	5 de Junho	8,30
Faz. Bôa Vista	5 de Junho	15,30
Faz. Monte Olímpio	6 de Junho	8,30
Faz. S. Miguel	6 de Junho	14,00
Faz. Horto Florestal	7 de Junho	8,30

A vacinação é gratuita e serão atendidas as pessôas interessadas m idade acima de um ano.

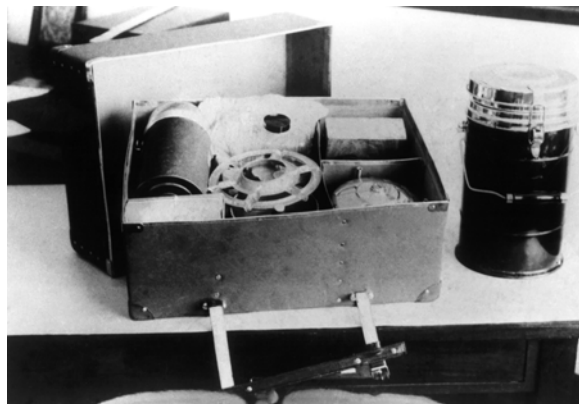
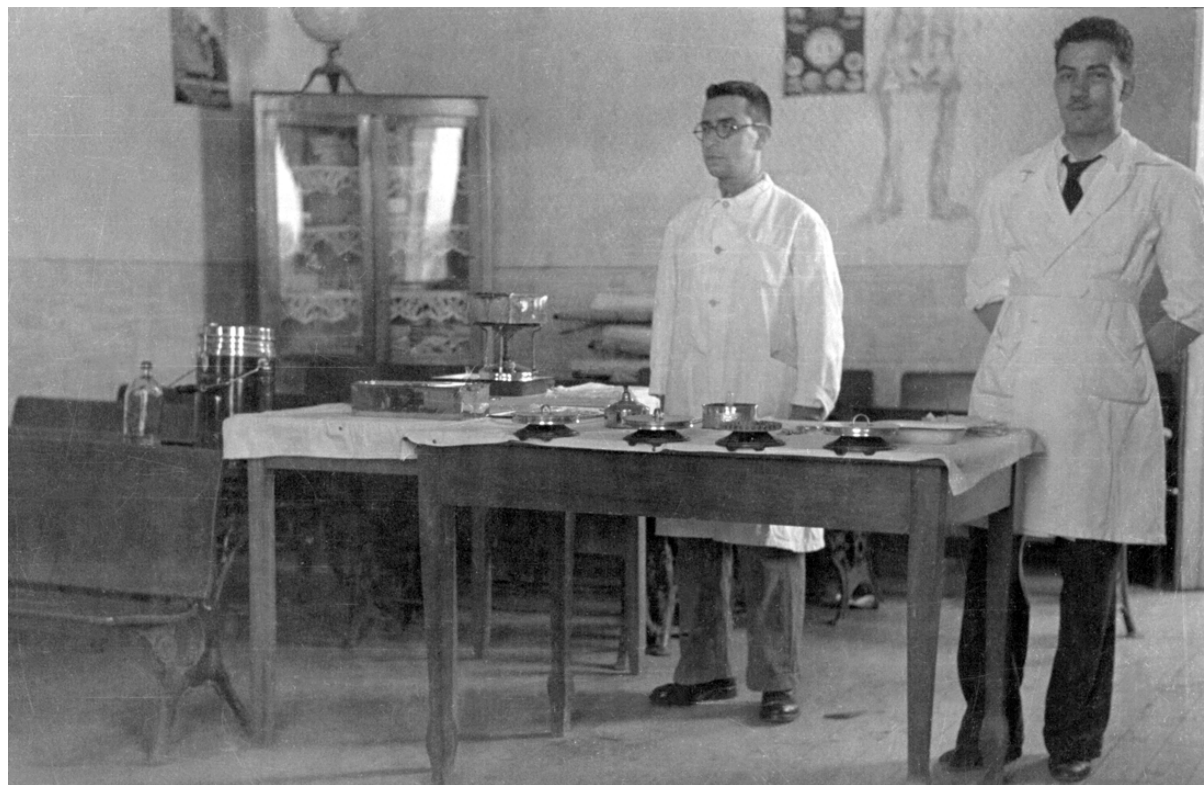
Dr. Francisco Nunes
- Prefeito de Descalvado -

Notificação de realização de vacinação utilizada no ano de 1946.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

... e que tenha portas de entrada e de saída para evitar aglomeração dentro da sala" (ibidem). Cada componente da unidade tinha tarefas bem definidas. Além de dirigir os trabalhos de maneira que ocorressem "num ambiente de harmonia, com toda regularidade e o máximo de produção",[59] o médico reidratava e diluía a vacina nas seringas de 10 cm^3, passando-as para o auxiliar, e enquanto este aplicava a vacina, o médico esterilizava o material já utilizado. Era obrigação do auxiliar fazer a primeira esterilização completa do material antes de começarem os trabalhos, e, sempre que possível, ocupar-se do preenchimento e distribuição dos certificados de vacinação que as pessoas recebiam.[60] O motorista cuidava, é claro, de tudo o que dizia respeito ao transporte e, durante a vacinação, permanecia ao lado da mesa para cadastrar as pessoas e colocar suas fichas no 'espeto', por ordem de chegada.

Como dissemos, a vacina saía do Rio de Janeiro em marmitas de cinqüenta litros, com gelo, e durante todo o percurso, qualquer que fosse o meio de transporte, até regiões às vezes bastante inacessíveis, tinha de ser mantida constantemente em baixa temperatura, o que constituía problema dos mais complicados para o auxiliar de vacinação, que era o principal responsável pela guarda e conservação do material. Como ainda hoje qualquer imunizante que contenha microrganismo vivo, a vacina contra a febre amarela era muito sensível à influência da luz direta e, principalmente, do calor.[61] Naquele tempo, havia pouquíssimas geladeiras pelo interior do Brasil, e ainda não se tinha muita segurança com relação à resistência do vírus fora dos meios ideais de conservação. Por isso, cada unidade de vacinação tinha de transportar, também, os seus grupos de camundongos brancos. Quando se iniciava

Fila para vacinação na zona rural. 1946.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

uma sessão de vacinação, a primeira dose de cada ampola aberta era inoculada, intracerebralmente, num grupo de camundongos, e a última dose da mesma ampola, num segundo grupo de camundongos. Os animais eram observados durante 21 dias para que se tivesse certeza de que aquela ampola continha vírus vivo, tanto na primeira dose — vencidos os acidentes da produção e as agruras do transporte — como na última, tendo já decorrido um tempo de permanência da vacina na seringa que podia comprometer sua qualidade (Fonseca da Cunha, entrevista, fita 02).

***Kit* de vacinação para ser utilizado no campo, que continha a marmita com vacina e gelo, o fogareiro e a caixa com o soro para a diluição da vacina. 1938.**
Foto: Dr. Smith
Coc/Fiocruz

Médicos a postos para realizar vacinação na cidade de Papagaios, município de Pitangui, MG.
Foto: Dr. E. Cardoso
Coc/Fiocruz

Quando injetado no cérebro de camundongo, o vírus da febre amarela, mesmo o "camarada" para o homem, produzia (e produz) uma doença em seu sistema nervoso central. A fraqueza dos membros era um dos primeiros indícios de que o processo estava em curso. Uma das provas que se costumava fazer, explica Fonseca da Cunha, era puxar o camundongo pela cauda para sentir a resistência dos membros. "Se a gente puxava e ele não corria, era sinal de que já começava a apresentar manifestações de ordem paralítica. Uns ficavam enfraquecidos, não morriam, mas a maioria tinha de morrer. E havia um tempo certo para isso acontecer. A partir do sétimo dia, o camundongo começava a ficar doente e no prazo de 21 dias ou ele ficava paralítico ou morria." Se os camundongos inoculados não se comportassem de acordo com esse padrão, era sinal de que tinham recebido um vírus inativo ou uma vacina com baixo "título" (isto é, baixa concentração de vírus vivo), e a vacinação tinha de ser refeita. Havia ainda outro risco a ser verificado com a ajuda dos camundongos: o vírus selvagem da febre amarela matava-os a partir do terceiro dia; se o animal morresse nesse prazo, o problema era bem mais grave do que aquele causado pela mortalidade do vírus que se supunha atenuado (ibidem).

Mesa de vacinação pronta para ser utilizada, com os instrumentos organizados para o procedimento: um disco vazio e um disco cheio de agulhas, as peças de cima com as agulhas esterilizadas no fogão a querosene durante dez minutos, a "marmita", na verdade uma garrafa térmica com as ampolas de vacina e gelo, as seringas e o recipiente com gelo para manter a ampola em uso. O conteúdo de uma ampola em geral vacinava cem pessoas. 1946.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

M.E.S. - D.N.S. - S.N.F.A. III- D- 7

Nº 32 DATA 25-4-46

MATERIAL Vacina

IDADE: 25 dias VIA: Intracelebral VOL.: 0.03 DIL.: 1/25.000

DATA		25	26	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
DIA		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Leg	1								/	D	P	+											
/	2								D	D	P	+											
S	3								D	D	P	P	+										
P	4								D	D	D	P	P	+									
+	5									D	D	P	P	+									
‡	6																						
TOTAL		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
POR		B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B

FA - 38
2000-8- 47

Localidade .... Sta Cruz
Quantidade vac. em cm³ 1,5
Diluição 1:100
Hora da preparação .... 9.0 a.m
Hora da inoculação .... 10.0 a.m
Nº pessoas vac. 250
Nº preparação 501
Resultado 5/6
Idade dos camundongos 25 dias
Vacina fora do gelo (Tonyzo) 2 dias
Visto

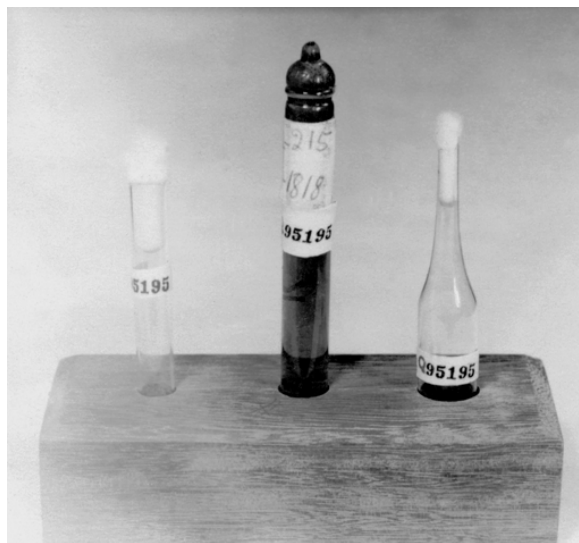
Exemplo de um cartão de camundongo, usado durante as provas de vacinação no campo. Devido à baixa resistência do vírus vacinal a temperaturas elevadas, e levando-se em consideração as precárias condições encontradas no interior do país para se garantir, com gelo, a conservação da vacina, grupos de camundongos acompanhavam a operação: a primeira dose de cada ampola aberta era inoculada intracerebralmente num grupo de camundongos, regra aplicada à última dose da mesma ampola, inoculada dessa vez em outro grupo de animais. Todos eram observados por 21 dias para que pudesse ser confirmada a atividade do vírus contido naquela vacina. Se os sintomas dos animais não obedecessem a um padrão esperado — enfraquecimento ou morte — era sinal da baixa concentração de vírus vivo ou da sua inatividade. Nesse caso, a vacinação tinha que ser refeita.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

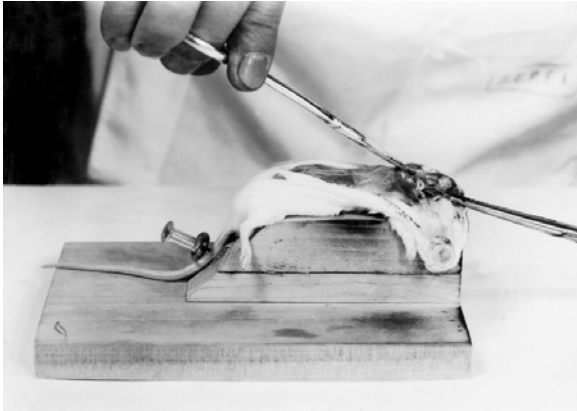
É preciso lembrar que essa não era a única forma de controle. Tal como os inspetores que faziam o combate ao *Aedes aegypti* nas cidades, os médicos que encabeçavam as unidades de vacinação tinham de redigir um diário e remetê-lo, no máximo a cada 15 dias, para o diretor do laboratório no Rio de Janeiro. "Eu dizia aonde tinha ido, o que é que tinha feito, a que horas e quantas pessoas tinha vacinado (...) quantos lotes de vacina, quantas ampolas havia aberto, quanto de vacina jogara fora. Era um controle perfeito" — explica Fonseca da Cunha, que, durante boa parte da década de 1940, andou vacinando e sangrando pelos mais diferentes rincões do país.[62]

Mesmo assim, Soper considerava "complicado e dispendioso" aquele método de verificação, "com a desvantagem de ficar ... nas mãos da própria unidade cujo trabalho se quer controlar". Considerava mais fidedignas as evidências fornecidas pelas provas de proteção que outra equipe fazia, um mês depois da vacinação, em parte dos indivíduos supostamente imunizados (Soper, 1939a, p. 15).

As provas de proteção visavam a aferir outros aspectos do processo: qual a percentagem de imunidade obtida, em quanto tempo os indivíduos se tornavam imunes e por quanto tempo conservavam a imunidade? Qual a dosagem adequada para se obterem os melhores resultados e, conseqüentemente, que custo teria a vacina? Estas eram questões ainda problemáticas em fins dos anos 1930, quando o 17D começou a ser usado.

As provas de proteção realizadas até 1939 indicavam que os resultados permaneciam negativos sete dias após a vacinação, e que apenas 14 a 20 dias depois se obtinham altas porcentagens de imunes.[63] Contando-se com bons lotes de vacina e técnica cuidadosa, "mais de 95% das pessoas inoculadas no laboratório ou em campo adquiriam certo grau de imunidade demonstrável, e 85 a 90% adquiriam imunidade suficiente para que os resultados fossem similares aos obtidos com o sangue dos convalescentes da febre amarela". Soper advertia, porém, que "mesmo entre pessoas vacinadas no

Um funcionário enche uma seringa com a mistura de soro e vírus para prova de proteção. Se o soro contivesse anticorpos contra a febre amarela, estes neutralizavam a ação do vírus neurotrópico francês, impedindo a morte do camundongo por encefalite. 1943.
Foto: A. Fialho
Coc/Fiocruz

Material utilizado para realização de prova de proteção. Ao centro, a vênula que chegava ao laboratório com o soro já separado do sangue colhido em campo. Parte do soro era transferida para o tubo da esquerda, para a mistura com o vírus, e o restante era disposto em ampolas como a da direita. 1943.
Foto: A. Fialho
Coc/Fiocruz

Momento do corte da calota para retirada do cérebro do camundongo, que era recolhido, triturado e centrifugado. Depois era retirado o líquido sobrenadante para replicar o vírus neurotrópico, usado rotineiramente nas provas de proteção para o cultivo de outras cepas neurotrópicas. Março de 1943.
Foto: A. Fialho
Coc/Fiocruz

laboratório, algumas não chegam a estabelecer uma imunidade demonstrável, e que, no campo, tem havido grupos não satisfatórios, nos quais somente 50 a 70% dos indivíduos apresenta imunidade". As provas de proteção realizadas no Brasil e na Colômbia indicavam que se obtinham diferentes graus de imunidade após a vacinação. Soros extraídos de alguns vacinados protegiam os camundongos ainda quando inoculados em altas diluições; outros, mesmo sem diluir, ofereciam proteção variável aos camundongos e outros, ainda, não os protegiam da infecção e morte, embora retardassem o aparecimento dos sintomas e o momento da morte (ibidem, p. 15-6).

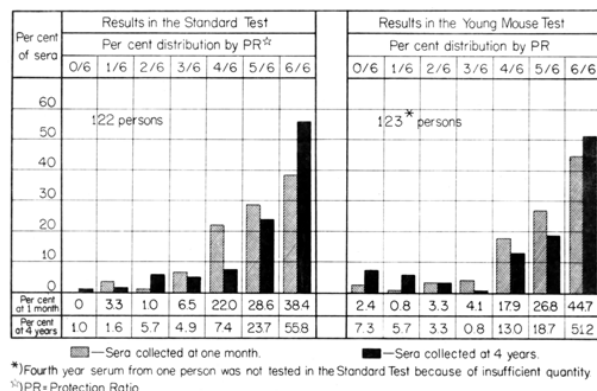
Sangria realizada na Fazenda Pedra Negra, uma das atividades do trabalho de campo do Serviço de Febre Amarela. O sangue retirado era levado ao laboratório para a prova de proteção, que consistia na análise do soro humano e averiguação de imunidade à doença. Varginha, MG, 1937.
Coc/Fiocruz

Sangria realizada na zona rural, entre 1938 e 1939. De acordo com o depoimento de médicos que exerceram essa função, a atividade de sangria era uma das mais difíceis de serem realizadas, pois os médicos tinham que abordar pessoas no interior de roças ou fazendas, muitas vezes em lugares de difícil acesso. Em muitas ocasiões, as reações eram de desconfiança ou medo com relação ao procedimento. Não eram todos os que se deixavam sangrar, incluindo homens adultos e crianças. Havia muitos métodos de convencimento e quando a sangria era possível, era feita a qualquer momento, até à noite, no campo, iluminada por um simples palito de fósforo.
Foto: Dr. Smith
Coc/Fiocruz

Os estudos feitos no Brasil demonstraram que doses de vírus muito grandes não eram mais eficazes do que doses relativamente pequenas, desde que a pessoa fosse inoculada sob a pele e com vírus suficientemente ativo. A dosagem usada era de 350 a 800 DML por pessoa, mas se tinham conseguido excelentes resultados em vários grupos que receberam de 50 a 100 DML. (Explicamos o método de cálculo das Letal Doses for Mouse, ou doses letais para camundongo, no capítulo três, subitem "Titulação").

Àquela altura, ainda não se tinham dados sobre a duração da imunidade proporcionada pelo vírus 17D. Em 1940, a Fundação Rockefeller, em cooperação com o Serviço Nacional de Febre Amarela, escolheu uma região considerada livre da febre amarela para estudar esta questão. A investigação foi feita em Pouso Alegre, no sul de Minas Gerais, a cerca de 1.100 metros de altitude. Lá não havia *Aedes aegypti* nem registro de surtos passados da doença silvestre. Entre dezembro de 1940 e fevereiro de 1941, foram vacinadas 5.275 pessoas residentes naquele município, registrando-se cuidadosamente os seus nomes e endereços. Provas de proteção feitas antes da vacinação comprovaram que ninguém tinha imunidade contra a febre amarela. Um mês depois, novos testes realizados em 918 pessoas mostraram que todos apresentavam anticorpos capazes de neutralizar a ação do vírus em camundongos. Em 1958, 17 anos e oito meses após aquela experiência, exatamente no ano em que se erradicou o *Aedes aegypti* no Brasil, foram feitos novos testes em Pouso Alegre para verificar quanto tempo durava a imunidade conferida pela vacina. A iniciativa partiu da Repartição Sanitária Pan-Americana e do Departamento Nacional de Endemias Rurais. As provas de neutralização feitas com sangue de 109 pessoas vacinadas em 1940-1 e 78 menores de 17 anos foram realizadas no Instituto Oswaldo Cruz, pelo dr.

Vacinação realizada na Força Pública. Minas Gerais, 1942.
Foto: Dr. E. Cardoso
Coc/Fiocruz

Gráfico demonstrando resultados de testes de proteção feitos em camundongos adultos e filhotes com soros colhidos um mês e quatro anos após a vacinação. Varginha, MG, setembro de 1942.
Foto: A. Fialho
Coc/Fiocruz

Hugo Laemmert, e pelo dr. Hernando Groot, chefe de laboratório do Instituto Carlos Finlay. Verificou-se que 97,1% das pessoas vacinadas possuíam anticorpos, e as provas com os menores mostraram que a febre amarela não estivera na região. Passaram-se mais vinte anos e refizeram-se os testes em Pouso Alegre, dessa vez por iniciativa da SUCAM e do Instituto Evandro Chagas, em Belém. Otávio Oliva, ex-diretor de Bio-Manguinhos, participou desse último estudo, ainda como estudante de medicina. Mais de 85% das pessoas vacinadas na época de Soper conservavam os anticorpos contra a febre amarela. Estudos similares feitos nos Estados Unidos, com militares vacinados durante a Segunda Guerra Mundial, permitem supor que a vacina confere imunidade para toda a vida, da mesma forma que um ataque da doença (Franco, 1969 pp. 132-3; entrevista com O. Oliva, em dezembro 2000).

Turbulências na história da vacina

Não se deu sem abalos a passagem da escala de laboratório para uma produção manufatureira capaz de atender à meta de vacinar um milhão de pessoas no Brasil em 1938, e milhares mais nos países vizinhos. Como observou Soper (1939, p. 14), "a produção em grande escala do vírus 17D exige uns tantos detalhes técnicos que não são de uso comum nos laboratórios bacteriológicos".

Logo que entrou em funcionamento o Laboratório do Serviço Especial de Profilaxia da Febre Amarela, Hugh Smith e Henrique de Azevedo Penna fizeram modificações importantes na técnica de produção da vacina que havia sido desenvolvida em Nova York, visando a incrementar o rendimento em várias fases do processo, especialmente na etapa crucial do cultivo do vírus, já que era lento o tempo e baixo o rendimento da replicação *in vitro,* em meio de cultura constituído por tecido embrionário despojado do sistema nervoso central (Soper, 1939, p. 14; Lowy, 2000, p. 6). O vírus passou a ser cultivado em embrião de galinha, vivo agora, dentro de ovos férteis com seis dias de postura. A incubação dos ovos semeados por mais quatro dias produzia concentração de vírus bem mais alta. No quinto dia, os embriões eram extraídos, triturados e diluídos em soro humano normal. O filtrado constituía a vacina, que era envasada, congelada e dessecada no vácuo.

Esta é uma descrição muito resumida do processo, que analisaremos detalhadamente no capítulo três. Veremos, então, que, até pelo menos 1944, o laboratório esteve em permanente ebulição tecnológica. Foi capaz de produzir a quantidade de doses requerida pela vacinação em massa, mas seus técnicos tiveram de investir toda a sua criatividade para diagnosticar e resolver uma sucessão de problemas complicados: a baixa antigenicidade em 1938-9; os surtos de icterícia pós-vacinal em 1940 e os casos de encefalite no ano seguinte.

Em 1938, foram vacinadas no Brasil 1.059.328 pessoas. A maioria não apresentou reações dignas de nota.[64] Contudo, pessoas vacinadas no Espírito Santo, no ano seguinte, desenvolveram a febre amarela, com alguns casos fatais, inclusive. Os testes de proteção revelaram que certos lotes da vacina só tinham imunizado 20% dos inoculados (Bica, 1988, p. 164). As vacinações tiveram de ser interrompidas para que fossem testados todos os lotes e eliminados aqueles com vírus 'defeituosos'. A forte diminuição do poder antigênico da vacina foi atribuída ao número excessivo de transferências do vírus,

de cultura a cultura. A série com a qual se fabricava a vacina já havia ultrapassado a 300ª subcultura. Após estudo realizado naquele ano, em laboratório e em campo, Soper, Smith e Penna (set. 1939, pp. 351-2) fixaram em 255 o número máximo de subculturas para o material a ser utilizado na preparação das vacinas. Abaixo de 210 tampouco convinha, devido à possibilidade de reações fortes nas pessoas vacinadas.

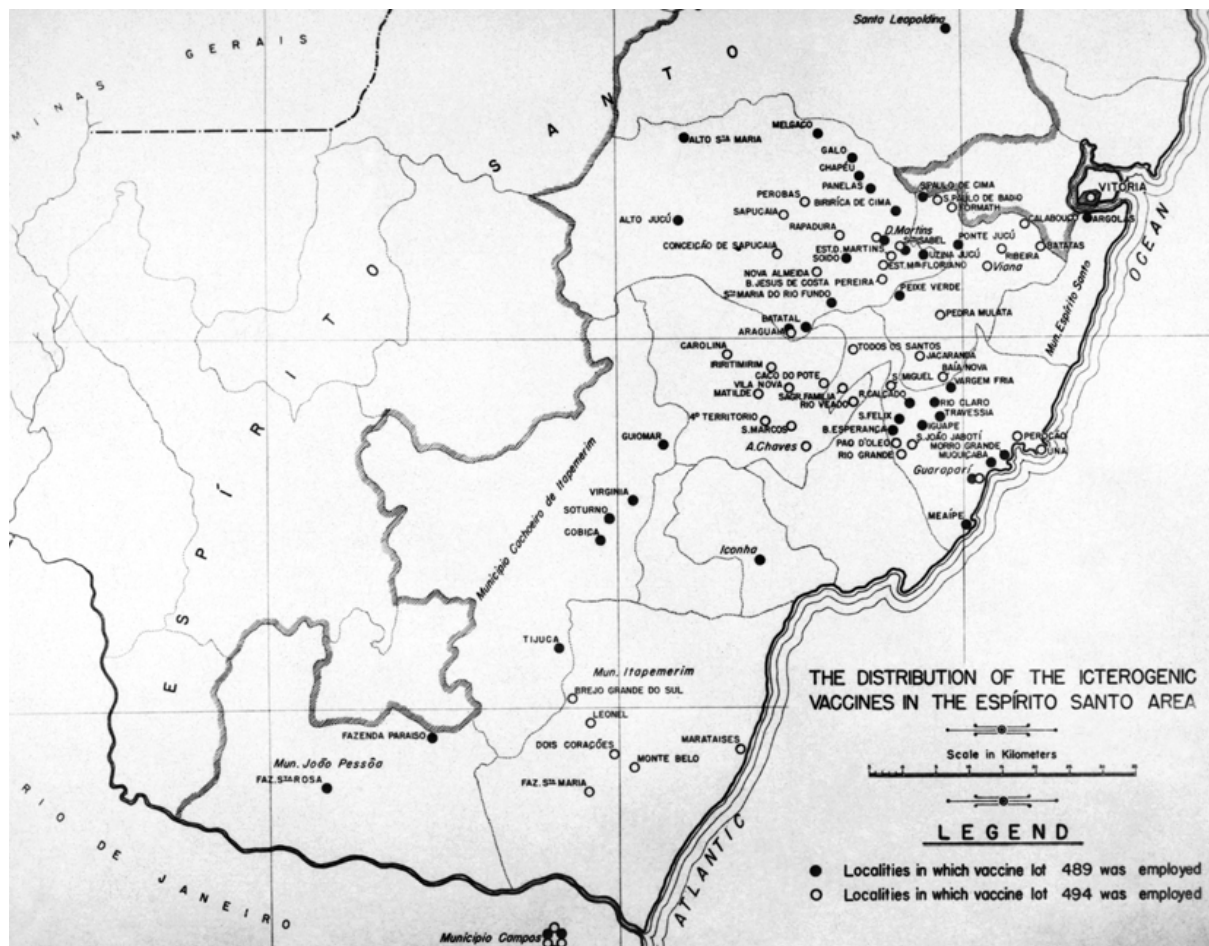
Os técnicos do laboratório retrocederam a subculturas mais antigas, as vacinações foram retomadas no final de 1939, obtendo-se níveis de imunidade satisfatórios.

Ressurgiu então outro problema grave, ainda no Espírito Santo. Em fins de outubro, pessoas vacinadas quatro ou cinco meses antes desenvolveram um quadro clínico que correspondia ao de uma doença relativamente freqüente, que se diagnosticava como "icterícia catarral". Era atribuída a diversos fatores que podiam afetar o fígado, como infecção alimentar, ingestão de substâncias tóxicas ou até uma indigestão grave. A icterícia era, também, um dos sintomas mais notáveis da febre amarela (Lowy, 2000, pp. 4-7).

Os primeiros casos de icterícia pós-vacinal tinham aparecido em 1936-37, quando ainda se utilizava o vírus 17E combinado com soros hiperimunes de animais. Nos indivíduos que receberam o de macaco, foram observadas "inexplicáveis" crises de icterícia dois a oito meses após a vacinação. Pelo tempo decorrido, supôs-se, a princípio, que não tinham relação com a vacina. Chegaram a ser feitas investigações que excluíram a possibilidade de uma epidemia independente de icterícia infecciosa. Foi descartada, também, a hipótese de que fosse conseqüência de uma mutação do vírus, que teria, então, induzido a febre amarela, uma vez que lotes preparados com a mesma cepa não deram problemas. As evidências apontavam para uma ligação entre o uso de lotes específicos do soro de macaco e o aparecimento da icterícia. Por outro lado, já se tinha observado que pessoas imunizadas com vírus combinado a soro humano imune — Lowy menciona, especificamente, dois funcionários da Pan-Air — podiam desenvolver um quadro grave de icterícia. Especialistas viriam depois a suspeitar que podem ter sido mais freqüentes estes casos, não tendo sido eles detectados porque as pessoas viajavam para os trópicos e manifestavam a doença semanas ou meses depois de terem sido vacinadas, associando o problema, naturalmente, a uma infecção adquirida durante a viagem.

A observação de que a vacina contra a febre amarela podia ocasionar icterícia foi feita, pela primeira vez, em 1936, pelos médicos ingleses Findlay e MacCallum (1937, 1938). Eles ligaram os casos ocorridos com pessoas vacinadas a estudos publicados anteriormente, no campo da bacteriologia veterinária, relacionando a icterícia à administração de soro imune a animais. Para Findlay, tratava-se de uma doença causada pela contaminação da cepa 17E por outro vírus. Soper chegou à conclusão de que os casos havidos no Brasil estavam relacionados à combinação do vírus com soro imune. Este método de vacinação, caro e problemático, foi abandonado em 1937, quando se passou a usar a cepa 17D, considerada suficientemente benigna para dispensar aquele complemento sangüíneo que protegia o organismo humano, como outras formas de soroterapia. Mas o soro humano continuou a ser usado na vacina feita com o 17D, não o imune, que continha anticorpos contra o vírus da febre amarela, e sim o soro humano normal, que devia proteger, agora, o próprio vírus. Era um componente do meio em que se cultivava o vírus *in vitro*, e era também importante para a conservação do vírus durante a filtragem da pasta resultante da trituração dos embriões infectados durante a cultura em ovos.

Quando ressurgiram os casos de icterícia em fins de 1939, na vigência já do 17D, suspeitou-se, a princípio, que alguns lotes de vacina pudessem ter sido produzidos com soro não inativado, isto é, não aquecido a 56ºC durante trinta minutos, medida então considerada suficiente para eliminar toda contaminação. Investigações feitas no laboratório e em campo levaram ao reconhecimento de um suspeito: a doença ocorrera em todas as localidades onde se haviam utilizado vacinas do lote 467. Como fora preparado com soro inativado, restava a possibilidade de que a cultura viral houvesse sido contaminada. Os responsáveis pela produção da vacina concluíram que o aparecimento da icterícia era um acidente provocado por um

Mapa indicando a distribuição de vacinas icterogênicas no sul do estado do Espírito Santo, provenientes dos lotes 489 e 494, que tinham sido usados para vacinar 19 mil pessoas no sul do Espírito Santo e no município de Campos, no estado do Rio de Janeiro. 1941.
Foto: A. Fialho
Coc/Fiocruz

desarranjo no processo de produção, e se limitaram a eliminar o lote contaminado. As vacinações prosseguiram até que, em janeiro de 1940, o dr. Servulo Lima identificou um caso de icterícia associado a um lote considerado seguro. Em maio, apareceram muitos outros casos no sul do Espírito Santo, onde se haviam utilizado três lotes recém-fabricados.

As vacinações foram interrompidas de novo, iniciando-se uma investigação de maior fôlego no laboratório e em todos os lugares aonde tinha chegado seu produto (Fox, Manso, Penna e Pará, 1942, pp. 68-116). Foram então identificados mil casos de icterícia, com 22 mortes.[65] Segundo Lowy (2000, p. 7), o fato de não ser homogênea a distribuição dos casos — maior número entre adultos do que entre jovens, atingindo principalmente habitantes pobres da zona rural — levou Soper a suspeitar da possibilidade de que a doença estivesse relacionada a um fator socioeconômico, como a ancilostomíase e outras endemias rurais. Nos indivíduos vacinados, não se conseguiu estabelecer nenhuma correlação entre as taxas de anticorpos contra o vírus vacínico e o aparecimento da icterícia, o que levou o pessoal do laboratório a excluir a possibilidade de que houvesse ocorrido uma mutação 'icterogênica' do 17D. Tampouco se encontrou contaminação nos ovos utilizados na fabricação da vacina. Chegaram, pois, à conclusão de que outro componente — o soro humano — era a mais provável fonte de contaminação, conforme raciocínio exposto por Soper (1942, pp. 8-9):

> Embora tenha havido uma distribuição irregular de casos de icterícia por áreas geográficas, por lotes de vacina e ainda com o mesmo lote de vacina, estudos no campo não revelaram nenhum fator constante, a não ser a própria vacina que pudesse ser responsabilizada por esta irregularidade. Visto que havia referências na literatura a surtos semelhantes de icterícia após o uso de soro imune do sarampo, e visto que icterícia pós-vacinação foi observada em algumas pessoas conhecidamente imunes à febre amarela antes da vacinação, e em outras que continuavam não imunes depois da vacinação, parece lógico acreditar que o vírus da vacina não era responsável pela icterícia, mas que esta provavelmente era associada ao soro empregado no preparo da vacina.

A técnica de fabricação começou a ser modificada no segundo semestre de 1940, visando, sobretudo, à eliminação do soro humano. Além de ser o principal suspeito da transmissão de um vírus patogênico ainda desconhecido — só mais tarde se descobriria que a "icterícia de inoculação" ou "hepatite de soro homólogo" era hepatite B —, o soro era um componente que pesava muito no custo da vacina. Veremos isso em detalhes no capítulo três.

Em novembro de 1940, fez-se em São Mateus, Belo Horizonte, o primeiro teste de campo com a vacina preparada com nova cepa de 17D trazida de Nova York. Os resultados

N.º 108

REPÚBLICA DOS ESTADOS UNIDOS DO BRASIL
SERVIÇO NACIONAL DE FEBRE AMARELA

CERTIFICADO INTERNACIONAL DE VACINAÇÃO CONTRA A FEBRE AMARELA
INTERNATIONAL CERTIFICATE OF INOCULATION AGAINST YELLOW FEVER
(CONVENÇÃO SANITÁRIA INTERNACIONAL DE 1944)
(INTERNATIONAL SANITARY CONVENTION, 1944)

CERTIFICO que / This is to certify that: ANTONIO SOARES FERREIRA

Idade / Age: 30 Sexo / Sex: Masc. Cuja assinatura se encontra abaixo, foi hoje vacinado / Whose signature appears below has this day been inoculated

por mim, contra a FEBRE AMARELA.
by me against YELLOW FEVER.

Procedência e lote da vacina n.º / Origin and batch n.º of vaccine: 932 do S.N.F.A. / of the S.N.F.A.

Assinatura da autoridade vacinadora / Signature of inoculating officer: Dr. Alvim Lopes

Função oficial / Oficial position: Vacinador do S. N. F. A. / Officer of the S. N. F. A.

Local / Place: E. Central Data / Date: 26-4-47.

Assinatura do vacinado / Signature of person inoculated: Antonio Soares Ferreira

Domicílio / Home address: Rua do Catete, 19

Êste Certificado não é valido sem o carimbo do S. N. F. A. no verso
This Certificate is not valid without the S. N. F. A. stamp on the verso

FA 111
20.000 - 3 - 47

Modelo utilizado pelo Serviço Nacional de Febre Amarela para atestar a vacinação contra a doença, com validade internacional.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

foram considerados satisfatórios, e as vacinações foram retomadas com um produto que parecia não oferecer risco de icterícia,[66] com bom desempenho antigênico. Mas em 1941 surgiu um terceiro problema grave: casos de encefalite em grupos de pessoas imunizadas. Do universo de 55.000 indivíduos investigados, então, 273 — meio por cento — tiveram reações excepcionalmente severas; destes, 199 apresentaram sinais de que o sistema nervoso central fora atingido. Só se teve conhecimento de um caso fatal (Fox, Lennette, Manso e Souza Aguiar, 1942, pp. 117-42). O estudo feito mostrou que esses casos não constituíam uma epidemia concorrente, nem se deviam à contaminação da vacina. Teriam sido causados por uma mutação do próprio vírus 17D. Tal suposição baseava-se na história de encefalite induzida por gerações passadas do vírus, e pelas evidências fornecidas pelos testes imunológicos, indicando que as vítimas das formas graves de encefalite apresentavam taxas particularmente elevadas de anticorpos contra o 17D. Tudo levava a crer que este desenvolvera uma afinidade mais forte com o sistema nervoso humano.

As vacinações foram suspensas de novo, enquanto se testavam todos os lotes em macacos, e se conduzia em Pouso Alegre, no estado de Minas Gerais, uma investigação de campo, visando a observar a resposta imune obtida com lotes de vacina produzidos com várias subcepas do vírus 17D desenvolvidas no Brasil. Esta investigação feita por Fox, Kossobudzki e Fonseca da Cunha (set. 1943, pp.113-38) proporcionou os dados

N.º Q-75701

REPÚBLICA DOS ESTADOS UNIDOS DO BRASIL
SERVIÇO NACIONAL DE FEBRE AMARELA

CERTIFICADO INTERNACIONAL DE IMUNIDADE CONTRA A FEBRE AMARELA
INTERNATIONAL CERTIFICATE OF IMMUNITY AGAINST YELLOW FEVER
(CONVENÇÃO SANITÁRIA INTERNACIONAL DE 1944)
(INTERNATIONAL SANITARY CONVENTION, 1944)

CERTIFICO que / This is to certify that: MANOEL SANTOS

Idade / Age: 36 Sexo / Sex: Masc. Cuja assinatura se encontra abaixo, é imune contra / Whose signature appears bellow is immune to

a FEBRE AMARELA, por ter tido a infecção. Esta imunidade foi demonstrada pela prova de / YELLOW FEVER as the result of an attack of the disease. This immunity has been demonstred by the

proteção em camondongo. / mouse proteccion test.

Data da sangria / Date of bleeding: 23-4-47 Localidade em que foi sangrado / Place of bleeding: Rio

Laboratório que realizou a prova / Laboratory performing the test: SERVIÇO NACIONAL DE FEBRE AMARELA, Rio de Janeiro, Brasil

Data da realização da prova / Date of test: 4-6-47. Resultado / Result of test: 6-6 Positivo

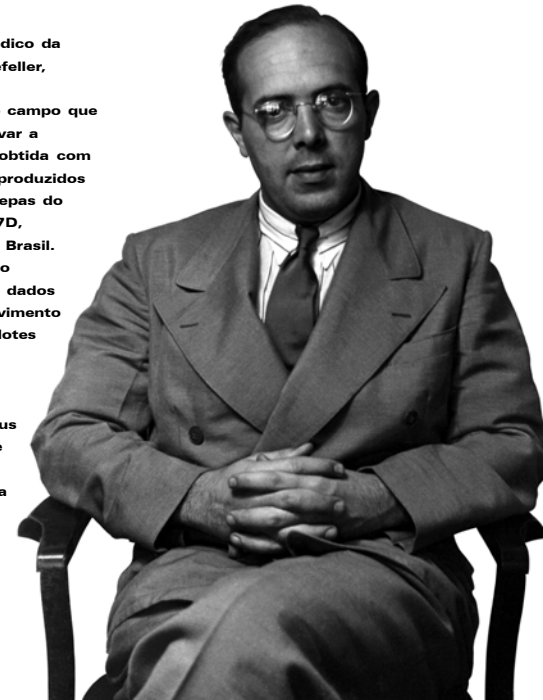
Assinatura do Chefe do Laboratório / Signature of Laboratory Chief: Dr. Henrique Penna

Assinatura da pessoa submetida à prova / Signature of person tested: Manoel Santos

Êste Certificado não é válido sem o carimbo do S. N. F. A. no verso
This Certificate is not valid without the S. N. F. A. Stamp on the verso

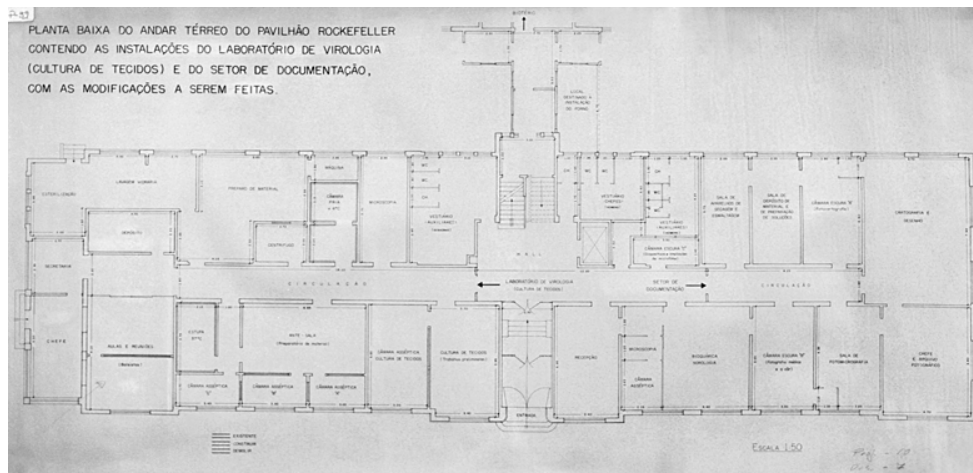
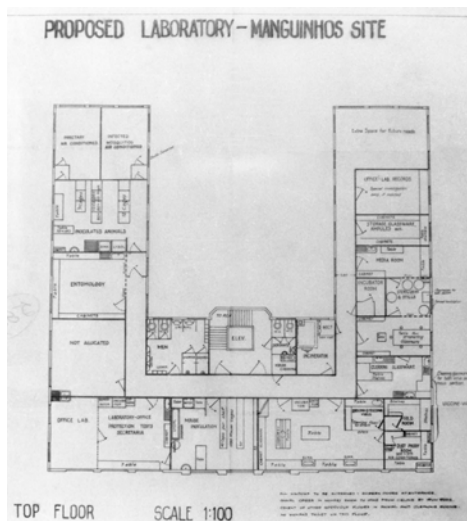
FA 141
20.000 - 3 - 47

Atestado de imunidade contra a febre amarela, conferido pelo Serviço Nacional de Febre Amarela e válido internacionalmente.
Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Dr. J. P. Fox, médico da Fundação Rockefeller, participante das investigações de campo que visavam a observar a resposta imune obtida com lotes de vacina produzidos com várias subcepas do vírus vacínico 17D, desenvolvido no Brasil. Essa investigação proporcionou os dados para o desenvolvimento do "sistema de lotes semente", cuja finalidade era impedir novas mutações do vírus e que mais tarde foi adotado mundialmente na fabricação de outras vacinas.
Coc/Fiocruz

necessários para a desenvolvimento do "sistema de lotes semente", com a finalidade de impedir novas mutações do vírus. No capítulo três, explicaremos o funcionamento deste sistema que acabou sendo adotado mundialmente na fabricação de outras vacinas. A produção da antiamarílica foi reiniciada ainda em 1941 com outra subamostra do 17D (Soper, 1942, p. 9).

Soper retomou o programa de imunização das populações expostas à febre amarela silvestre, e das pessoas que viajavam para áreas onde a doença era endêmica, mas a pregação da infalibilidade da vacina cedeu lugar a uma visão mais cautelosa. "Não devemos nos esquecer"— advertia em 1942 (pp. 9-10) — "que a vacinação em larga escala depende, em primeiro lugar, da atenuação e variação do vírus da febre amarela. Deve-se continuar observando constantemente a fim de evitar variações que não garantam a produção de alta imunidade sem perigo." Segundo Lowy (2000, p. 8), os acidentes pós-vacinais tinham ensinado aos especialistas da Rockefeller no Brasil que era impossível ter controle absoluto sobre uma vacina feita com vírus vivo. A melhor proteção contra acidentes futuros residia no cuidadoso acompanhamento de amostra adequada do contingente de vacinados.

Os problemas ocorridos com a vacina reforçaram a hegemonia do outro pólo do programa de combate à febre amarela, a erradicação do *Aedes aegypti*, entregue ao Serviço Nacional de Febre Amarela em janeiro de 1940. Eles certamente influíram na decisão de manter sob controle da Fundação Rockefeller o Laboratório de Febre Amarela, edificado em Manguinhos, que só foi transferido para o SNFA em 1946, sendo incorporado ao Instituto Oswaldo Cruz em janeiro de 1950. Para Soper, a vacina antiamarílica desempenhava papel similar ao da antitífica no controle da febre tifóide. "Assim como nenhuma autoridade sanitária desejará substituir o suprimento de água puro e mantimentos limpos pela vacina antitífica, também não devíamos aceitar a vacina antiamarílica como substituto da erradicação do *Aedes aegypti*. A vacina é uma proteção individual para a pessoa que não pode ser protegida por medidas mais gerais" (Soper, 1942, p.10).

Local (indicado por uma seta) reservado à construção das instalações do futuro laboratório da Fundação Rockefeller, no *campus* de Manguinhos. Rio de Janeiro, outubro de 1936.
Rockefeller Archive Center

Planta baixa do Pavilhão Rockefeller, espaço edificado destinado a abrigar o laboratório de produção de vacinas de febre amarela e a seção de pesquisas e estudos sobre a doença, além da parte administrativa e de serviços auxiliares.
Coc/Fiocruz

Planta do último andar referente ao projeto de um prédio anexo ao Laboratório de Febre Amarela, em Manguinhos, construído após a edificação do Laboratório de Vacina e demolido na década de 1970.
Coc/Fiocruz

Construção do laboratório da Fundação Rockefeller em Manguinhos. Rio de Janeiro, 1º de março de 1937.
Foto: Rembrandt
Rockefeller Archive Center

Fachada principal do Pavilhão Rockefeller. Rio de Janeiro, década de 1940.
Coc/Fiocruz

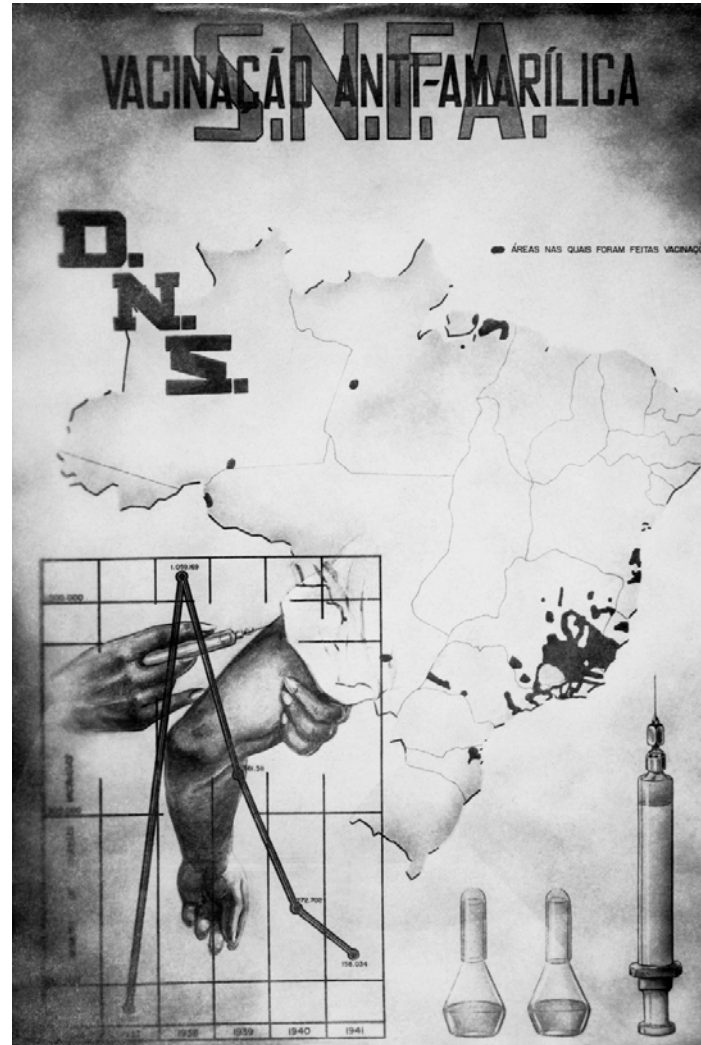
Gaiola para criação de macacos nos fundos do Laboratório de Febre Amarela. Rio de Janeiro, 1937.
Foto: Rembrandt
Rockefeller Archive Center

Seção de viscerotomia do Laboratório de Febre Amarela. Esta seção recebe amostras de fígado de diversas partes da América do Sul e as prepara para serem examinadas. Rio de Janeiro, 1937.
Foto: Rembrandt
Rockefeller Archive Center

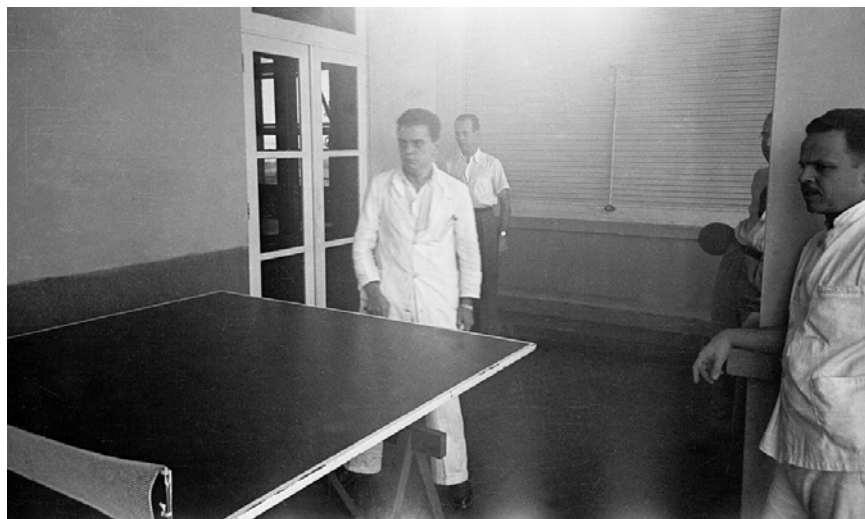
Seção de cultura de tecidos e produção de vacina do Laboratório de Febre Amarela. Rio de Janeiro, 1937.
Foto: Rembrandt
Rockefeller Archive Center

Seção de epidemiologia do Laboratório de Febre Amarela. Rio de Janeiro. 1937.
Foto: Rembrandt
Rockefeller Archive Center

Aspecto da seção de procriação de camundongos do Laboratório de Febre Amarela. Rio de Janeiro, 1938
Foto: Rembrandt
Rockefeller Archive Center

De mais de um milhão de doses aplicadas em 1938, as vacinações caíram para cerca de 347.000 desde fins de 1940 ao começo de 1942.[67] Os problemas que tinham convulsionado o Laboratório de Febre Amarela do Rio de Janeiro pareciam estar sob controle, mas nuvens negras pairavam no horizonte da vacina fabricada nos Estados Unidos, o que não podia deixar de ter repercussões negativas para o uso da brasileira. No próprio texto de Soper sobressai a dúvida: entre os 347.000 indíviduos vacinados no Brasil "não se tem observado qualquer icterícia excepcional ... Isto, naturalmente, nada prova, visto que depois da primeira observação de icterícia pós-vacinação no Brasil, em 1936-37, 1.677.332 pessoas foram vacinadas antes da ocorrência dos casos registrados em 1939-40. Embora o agente etiológico pareça ser um vírus de incubação longa, este ainda não foi isolado nem tem sido possível produzir a doença experimentalmente em animais. A vacina do Laboratório de Bogotá foi largamente usada na Colômbia e no Peru sem incidente algum; porém, mais de 28.000 casos de icterícia pós-vacinação, com 62 mortes, seguiram-se durante o ano atual ao emprego da vacina do Laboratório de Nova York nas forças armadas dos Estados Unidos da América" (ibidem, pp. 8-9).

Cartaz do Serviço Nacional de Febre Amarela atestando a eficácia da aplicação da vacina produzida no Brasil a partir de 1937. Exposto na XI Conferência Sanitária Pan-Americana no Rio de Janeiro em 1942.
Coc/Fiocruz

A doença começou a grassar entre os soldados em março de 1942. Lowy (2000) mostra que os técnicos do laboratório de Nova York, em particular seu fundador, Wilbour Sawyer, especialista reconhecido em febre amarela e, desde 1935, diretor da International Health Division, surpreendentemente não esperavam que tal problema pudesse ocorrer com a vacina norte-americana. Menosprezando as conclusões obtidas pelos técnicos do laboratório do Rio de Janeiro, continuavam a produzi-la com soro humano.[68] Na opinião de Sawyer, os problemas ocorridos no Brasil eram decorrência da implantação de uma tecnologia de ponta num país atrasado. Além de não aceitar as mudanças propostas pelo pessoal do Rio, ficou irritado com Soper por este suprimir o soro da vacina sem seu consentimento. Para Soper, o alegado contraste entre a ausência de queixas contra a vacina norte-americana e as dificuldades enfrentadas pela brasileira não se devia à qualidade superior da primeira, e sim à ausência de investigações epidemiológicas rigorosas entre os vacinados e ao desinteresse dos pesquisadores de Nova York de seguir pistas que poderiam indicar a existência de problemas pós-vacinais.[69]

O laboratório de Nova York produziu, a princípio, quantidade limitada de vacinas, principalmente para as pessoas que viajavam para os países tropicais. A guerra criou a necessidade da produção em maior escala. Em julho de 1940, o alto comando do Exército e os dirigentes do Public Health Service propuseram que fornecesse vacinas para as forças armadas. Os ingleses também recorreram à Fundação Rockefeller para enfrentar a grave epidemia de febre amarela que irrompeu nas montanhas de Nuba, no Sudão, posto sob protetorado da Grã-Bretanha. Segundo Lowy, tais demandas levaram os dirigentes da Rockefeller a superarem as hesitações iniciais, e a criarem um laboratório mais adequado à produção permanente da vacina, sob a direção de Kenneth Goodner. Chegaram a cogitar em preparar a vacina sem soro, como no Rio de Janeiro, mas como era necessário passar muito rapidamente à produção em larga escala, julgaram inoportuno o momento para mudanças na técnica de produção, que iriam demandar numerosos testes para garantir a qualidade do novo produto. No capítulo três, veremos, inclusive, que essa transição no laboratório do Rio de Janeiro foi mais demorada do que sugerem Lowy e outros autores. O laboratório de Nova York produziu cerca de 56.000 doses em janeiro de 1941, e quando os Estados Unidos entraram na guerra, logo em seguida ao ataque a Pearl Harbor, em 7 de dezembro, a produção já totalizava 7.719.120 doses, em sua maioria enviadas à África ou absorvidas pela Marinha norte-americana. Em janeiro de 1942, o governo norte-americano decidiu vacinar todo o Exército contra a febre amarela. Segundo Furmanski (1999, p. 822), a decisão se baseou no temor de que o inimigo desfechasse um ataque biológico, disseminando o vírus em

Sala de pingue-pongue no pavilhão Rockefeller, que abrigava o laboratório de produção da vacina — uma pausa nos trabalhos para o almoço e a atividade esportiva que era exercida religiosamente, de segunda a sexta-feira. Na foto a participação dos médicos drs. José Francisco de Madureira Pará, chefe do laboratório de histopatologia da Fundação Rockefeller e Caio de Souza Manso, chefe do setor de vacinação do Serviço Nacional de Febre Amarela. 1942.
Foto: Dr. Fox
Coc/Fiocruz

áreas onde existia o *Aedes aegypti*, não apenas no ultramar como nos próprios Estados Unidos. Segundo o autor, de 1932 a 1945 o Exército japonês investiu fortemente no desenvolvimento de armas biológicas, realizando tétricas experiências com os prisioneiros de guerra. O FBI teria investigado diversas tentativas feitas pelo Japão de obter vírus amarílico virulento em 1939 (Harris, 1994).[70]

Em março de 1942, como dissemos, irrompeu o surto de icterícia entre soldados recém-vacinados na Califórnia. A Comission on Tropical Diseases do Exército incumbiu os drs. Meyer, Sawyer e Bauer, da International Health Division, e o dr. Eaton, da comissão sobre gripe, de investigar o assunto. Lowy (2000, pp. 10-1) transcreve diversas mensagens trocadas entre Sawyer, Fosdick, Goodner e Strode, todos convencidos de que a vacina não seria implicada. No entanto, o desenrolar dos acontecimentos frustrou esse otimismo. O aumento do número de casos no Exército, não apenas na Califórnia como em outras regiões, tornou improvável a hipótese de uma epidemia independente de icterícia na costa do Pacífico.[71]

O relatório do grupo de investigadores designado pela Comission on Tropical Diseases, divulgado em 29 de abril, não somente implicava a vacina como chamava a atenção para os riscos de segurança provocados por outros usos do sangue e seus derivados:

> a análise preliminar dos surtos precedentes após a imunização contra a febre amarela ou a injeção de soro contra a rubéola sugerem fortemente que um agente hepatógeno implicado nesses ataques é um vírus filtrável presente no sangue de certos doadores sãos na Inglaterra, nos Estados Unidos e no Brasil. ... Não se pode enfatizar o suficiente a grande importância da investigação sobre o surto atual de icterícia, dada a utilização crescente das injeções de soro, plasma ou sangue humano (ibidem, p.12).

A interrupção das vacinações foi recomendada pelo *surgeon general* em 16 de abril, mas oficialmente a decisão só foi tomada em 3 de junho. A essa altura, a questão já era debatida pela imprensa. O *Chicago Daily Tribune* denunciou em 25 de junho que já existiam 28.585 casos de icterícia, com 65 mortes (segundo Lowy, avaliações oficiosas mencionavam cinqüenta mil casos). O jornal indagava se não fora um erro retardar por tanto tempo a suspensão das vacinações e propunha uma investigação. O editor chefe do *Journal of the American Medical Association* (1º ago.1942) e o *New York Times* (18 out.) acusaram o *Chicago Daily Tribune* de criar pânico danoso à moral das tropas, lembrando que “os melhores talentos médicos dos Estados Unidos dedicaram suas forças à elucidação dessa questão”.

A produção de vacina com soro foi suspensa em abril de 1942; em fins de maio começaram os testes com a vacina sem soro; em 11 de setembro, representantes das forças armadas e da Fundação Rockefeller chegaram à conclusão de que a nova vacina era eficaz e não induzia a icterícia, recomendando a retomada das imunizações no Exército e na Marinha.

Em 1942-3, a icterícia era um dos principais objetos de pesquisa do laboratório de Nova York. Bauer constatou que a maioria dos doadores de soro utilizado nos lotes incriminados tinha uma história prévia de icterícia. As suspeitas de Bauer e Maxcy concentraram-se nos portadores assintomáticos que desenvolviam uma icterícia crônica. As tentativas de induzir a doença em animais de laboratório falharam, levando os investigadores norte-americanos a recorrerem à experimentação no homem. O *Public Health Service* recrutou 189 voluntários dos dois sexos numa instituição asilar, inoculando em diferentes grupos deste contingente tanto a vacina incriminada como diversas concentrações de soro de pessoas que estavam com icterícia pós-vacinal ou, ainda, soro tratado por diversos métodos, para ver se algum destruía o agente ainda desconhecido da doença. Os resultados confirmaram a suspeita de que o agente era um vírus filtrável que resistia não apenas à técnica habitual de “inativação” do soro — aquecimento a 56º C durante meia hora — como à armazenagem prolongada em baixa temperatura e à dessecação a frio sob vácuo. Findlay e Martin também realizaram experiências com humanos em 1943: quatro oficiais do Exército britânico aceitaram introduzir em suas narinas uma lavagem da cavidade naso-faringeana de indivíduos que sofriam de icterícia vacinal.

Três desenvolveram a doença, mostrando que ela podia ser transmitida por outro meio além da injeção do soro ou de produtos sangüíneos. Assim, podiam aparecer casos secundários a partir da infecção produzida pela vacina ou por transfusões de sangue (Lowy, 2000, p. 14-5).

Num artigo publicado em 1944, Sawyer e colaboradores analisaram as incertezas que ainda rondavam a etiologia da doença. Os surtos ocorridos no Brasil tiveram características que os autores julgaram completamente "bizarras": a distribuição geográfica dos casos; a variação dos índices de icterícia em diferentes localidades, apesar de ser a doença induzida pelos mesmos lotes de soro; o fato de ser ela mais grave entre adultos do que entre crianças, e com freqüência mais elevada nas zonas rurais. Além disso, o soro contra a rubéola fora utilizado em larga escala nos Estados Unidos sem causar problemas; as transfusões tornaram-se prática corrente em numerosos países, sem que ocorressem epidemias de icterícia. Tantas contradições justificavam, na opinião dos autores, a decisão tomada a princípio pelo laboratório de Nova York de não acompanhar o brasileiro na iniciativa de eliminar o soro humano da vacina contra a febre amarela.[72] O fato é que o erro resultou na hospitalização de aproximadamente 51 mil militares com hepatite induzida pela vacina. Investigações sorológicas feitas posteriormente com veteranos mostraram que cerca de 330 mil pessoas tinham sido infectadas (Seeff, Beebe, Hoofnagle et al., 1987, pp. 965-70; Norman, Beebe, Hoofnagle, Seeff, 1993; pp. 790-7). Foi a maior epidemia de hepatites jamais registrada nos anais da saúde pública.

O Laboratório de Vacina Antiamarílica nos anos 1950

Como vimos, em dezembro de 1939, a Fundação Rockefeller deixou de renovar o acordo que mantinha com o governo brasileiro, o qual, em janeiro de 1940, criou o Serviço Nacional de Febre Amarela, sob responsabilidade exclusiva de seus sanitaristas. Contudo, até 1946, permaneceu sob controle da Rockefeller o laboratório existente em Manguinhos, com o nome de Serviço de Estudos e Pesquisas sobre Febre Amarela (SEPFA). Compreendia a Seção de Vacina, desde 1939 chefiada por Henrique Penna, e outras seções: histopatologia, entomologia, cartografia etc. Estas participaram ativamente das investigações sobre os problemas que tornaram tão instável a vacina no período 1939-42. O laboratório abrigava, também, um serviço de vacinações, sob a responsabilidade de Penna. Inicialmente, eram feitas no próprio Pavilhão Rockefeller, na sala da secretaria; depois foram transferidas para um escritório na rua México, no Centro da cidade, sendo desativadas em fevereiro de 1943, quando o Serviço Nacional de Febre Amarela criou um posto de vacinação no seu edifício central, na avenida Pedro II, no bairro de São Cristivão (Penna, "Diário", 1942, pp.38, 49 e 59; 1943, p.5).

O destino a ser dado ao laboratório depois que a Rockefeller abriu mão dele foi o pivô de uma crise nas relações entre o Instituto Oswaldo Cruz e o Ministério da Saúde. "A partir de 1º de janeiro [de 1946], a Seção de Vacina passou a fazer parte do Serviço Nacional de Febre Amarela, sob o nome de Laboratório de Vacina Antiamarílica" — escreveu Penna em seu "Diário".[73] Alguns autores sustentam que essa medida contrariava acordo firmado entre a Rockefeller, o Ministério e o IOC, segundo o qual o edifício, seus técnicos e as dotações orçamentárias do laboratório seriam repassados a Manguinhos, tão logo a Fundação encerrasse suas atividades no Brasil. No decreto-lei que criara o SNFA (nº 1.975, de 23.01.1940), constava apenas, no artigo quinto, que a fabricação da vacina e as pesquisas científicas relativas à febre amarela seriam realizadas no Instituto Oswaldo Cruz, estipulando-se, em parágrafo único, que o governo federal confiaria a execução destes serviços à Fundação Rockefeller "pelo tempo que for julgado conveniente". O Regimento do SNFA, aprovado em 4 de fevereiro de 1942 (decreto nº 8.675), incluía entre seus "serviços centralizados", os de Vacinação e Viscerotomia, sem fazer qualquer alusão à fabricação da vacina ou às pesquisas sobre febre amarela (Franco, 1969, pp. 191-3).

Em novembro de 1947, o presidente da República, general Eurico Gaspar Dutra, e o ministro da Educação e Saúde, dr.

Clemente Mariani Bittencourt, visitaram o laboratório, cujo diretor, Henrique Penna, continuava a prestar contas ao SNFA. Em 1949, às vésperas de Mariani Bittencourt deixar o ministério, para candidatar-se ao Senado pela Bahia, Henrique Beaurepaire Rohan de Aragão tomou a decisão inédita de demitir-se da direção do Instituto Oswaldo Cruz, por não concordar com a entrega dos laboratórios que funcionavam no Pavilhão Rockefeller ao Serviço Nacional de Febre Amarela. Aragão preparava o V Congresso Mundial de Microbiologia, que iria reunir-se no Rio de Janeiro, sob sua presidência, de 17 a 24 de agosto de 1950, em homenagem, justamente, ao cinqüentenário do Instituto Oswaldo Cruz.[74] Segundo Tito Arcoverde Cavalcanti (s.d., pp. 2-3), que seria diretor do Instituo de setembro de 1960 a fevereiro de 1961, sua atitude foi apoiada pela totalidade dos cientistas de Manguinhos, mas só depois de consumados os fatos, pois "Aragão sempre dirigiu o instituto por processos nitidamente individualistas e sigilosos". A pedido do ministro Clemente Mariani, ele apontou cinco nomes como possíveis sucessores: João de Barros Barreto, Cássio Miranda, Miguel Ozório de Almeida, Heráclites de Souza Araújo e Olympio Oliveira Ribeiro da Fonseca Filho. O governo escolheu este último e, ao mesmo tempo, revogou a decisão concernente ao Laboratório de Vacina Antiamarílica, que, em janeiro de 1950, tornou-se a 2ª Seção da Divisão de Vírus do Instituto Oswaldo Cruz.

Como vimos no capítulo um, o laboratório foi envolvido na guerra fratricida que dilacerou o Instituto Oswaldo Cruz durante a gestão de Olympio da Fonseca Filho. Apesar disso, em 1952 alcançou seu patamar mais elevado de produção: quase 11 milhões de doses de vacina, quatro vezes mais do que as quantidades mais elevadas obtidas até então. "Não se conseguiu esse resultado sem sacrifício de material e da parte do pessoal, ambos deficientes para tal produção" – anotou Penna. "Algumas adaptações foram conseguidas por meio de verba especial do Serviço Nacional de Febre Amarela. ... Os novos elementos incorporados no princípio do ano, na sua maioria não se adaptaram, e foram transferidos. Em vista destas e outras dificuldades, ficou resolvido, ao encerrar-se o ano, reduzir a produção de vacina a cerca de oitocentas mil doses por mês."[75]

Aquela quantidade extraordinária de vacinas foi produzida para deter nova 'onda' de febre amarela silvestre que chegou perto, outra vez, dos principais centros urbanos do Sudeste. Depois da grande vaga de 1934-38, ela se manteve silenciosa até 1944, quando começou a migrar do vale amazônico em direção ao Sul do continente: transpôs Coronel Ponce e se bifurcou, avançando, de um lado, para o sul do Mato Grosso e Goiás, até a fronteira de Minas Gerais e São Paulo, de outro, por Paraguai, Argentina até alcançar, em 1948, o estado do Rio de Grande do Sul. Em 1950, casos de febre amarela silvestre foram confirmados no sul de Goiás, e nos dois anos seguintes, o vírus foi detectado em Mato Grosso, Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul. A área invadida em Goiás recebera quantidade considerável de imigrantes nordestinos, por caminhos terrestres que escaparam à vigilância do Serviço de Febre Amarela. Em 1953, ocorreram surtos graves em São Paulo e no Paraná. No período 1957-59, ao mesmo tempo em que era anunciada a erradicação do *Aedes aegypti* no Brasil e em outros países do continente, ocorriam surtos nos vale dos rios Paraguai e Paraná, em Goiás, Mato Grosso e Minas Gerais. Os serviços de saúde registraram o deslocamento da febre amarela silvestre do vale do Amazonas para o do rio Paraná em 1964: naquele ano, houve surtos no Mato Grosso e em Goiás; em 1965, em Minas Gerais, e, no ano seguinte, nos estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, tendo sido notificados sessenta casos nas províncias argentinas de Misiones e Corrientes (Soper, 1977, pp. 1887-9).

Durante parte deste período, o Laboratório Antiamarílico, além de fornecer vacinas ao Serviço de Febre Amarela, manteve em atividade as pesquisas e exames relacionados à doença.

O relatório das atividades desenvolvidas em 1950 registrava a publicação de três trabalhos de Hugo W. Laemmert e Henry W. Kumm sobre a distribuição geográfica da imunidade à febre amarela entre os primatas do Brasil; a suscetibilidade dos macacos gritadores (gênero *Alouatta*) e as concentrações de vírus da febre amarela capazes de infectar certas espécies de *Aedes*. O diretor do laboratório, Henrique Penna, apresentou dois trabalhos no V Congresso Internacional de Microbiologia,

e publicou um terceiro nas *Memórias* do Instituto Oswaldo Cruz, todos relacionados a pesquisas histopatológicas.[76]

Em 1950, antecipando a chegada da febre amarela ao norte do estado de São Paulo e ao oeste de Minas, o entomologista Hugo W. Laemmert propôs a criação de um laboratório de campo que foi, de fato, montado em agosto de 1951, na cidade de Passos. A doença grassou naquela parte de Minas, durante o verão de 1951-52, e Laemmert pôde realizar os estudos projetados: isolar os vírus de certas espécies de mosquitos silvestres, inocular estes vírus em camundongos para ver se produziam encefalite; capturar mamíferos, especialmente o *cebus*, para sangrá-los e realizar provas de neutralização em animais susceptíveis. Os resultados parciais dos estudos feitos em Passos foram apresentados em 1953 em relatório de outro posto do Instituto Oswaldo Cruz, em Juiz de Fora.[77]

Em janeiro e fevereiro 1952, a dra. Mary B. Waddell realizou também investigações entomológicas em Mirandópolis, São Paulo; e em Três Lagoas e Dourados, no Mato Grosso. A excursão a essas cidades foi motivada pela notícia de que estavam infestadas de mosquitos, e a dra. Waddell buscava evidências de que o *Aedes scapularis* era um vetor eficiente da febre amarela. "Constatamos logo que chegamos a Três Lagoas que se tratava de um surto típico de febre amarela silvestre, todos os casos tendo sido infectados em zona de mata e nenhum deles na cidade .... Em Mirandópolis, o quadro epidemiológico é de maior interesse pois é uma zona amplamente cultivada, dotada de extensas fazendas cafeeiras, com apenas ilhotas de matas que são verdadeiros refúgios de mosquitos".[78]

A técnicos da Seção de Entomologia do Laboratório de Febre Amarela, ao qual Laemmert e Waddel estavam ligados, além de fazerem capturas de mosquitos nas zonas urbanas e silvestres por onde circulava o vírus amarílico, cuidavam da revisão da coleção herdada do Serviço de Estudos e Pesquisas sobre a Febre Amarela, e mantinham no próprio laboratório uma criação de *Aedes aegypti* Linnaeus e outras espécies suspeitas de transmitir a doença. O relatório de 1951 aludia à "mortandade excessiva" de mosquitos mantidos em gaiolas, atribuindo o fato ao "polimento do assoalho da sala ... com uma cera que contém DDT .... Experiências em curso visam estabelecer uma raça de *Aedes aegypti* resistente ao inseticida."[79]

Outra seção muito ativa era aquela comandada por Madureira Pará. Em 1950, o Laboratório de Histopatologia examinou nada menos que 612.587 espécimes de viscerotomia, dos quais 11.678 eram amostras de fígado provenientes dos postos de viscerotomia do SNFA, 338 da Bolívia e 51 do Peru. Até de Stanleyville, Congo Belga, vieram amostras para confirmação de diagnóstico de febre amarela. O trabalho do laboratório não se restringia a esta doença, tendo sido firmados laudos relativos a malária, esquistossomose, leishmaniose, histoplasmose, moléstia de Lutz, drepanocitose, atrofia hepática e outras doenças que provocavam lesões no fígado. O movimento do laboratório caiu à metade em 1951, porque a viscerotomia se tornou mais "seletiva" para a febre amarela, por determinação do SNFA, que desativou os postos localizados em áreas extensas consideradas livres da doença (Nordeste, estado do Rio de Janeiro, grande parte de Minas), incrementando, por outro lado, a atuação do serviço na Amazônia, sudeste da Bahia, Triângulo Mineiro, estados do Mato Grosso, Goiás, São Paulo e todo o Sul do Brasil.[80]

O Laboratório de Sorologia, por sua vez, criava e consumia milhares de camundongos nas provas de neutralização com soros humanos e animais, e nas provas de potência da vacina.

Em 1953, Henrique Penna, o diretor do Laboratório de Vacina Antiamarílica, foi designado superintendente do Serviço de Estudos, Pesquisas e Preparação da Vacina contra a Febre Amarela, cargo que subsistiu apenas até novembro de 1955, quando ele se tornou chefe da Seção de Vírus. Em janeiro de 1956, assumiu a chefia da Divisão de Microbiologia e Imunobiologia, e passou a ministrar a disciplina Vírus Filtráveis, no Curso de Bacteriologia, Parasitologia e Imunologia do Instituto Oswaldo Cruz.[81] A partir de meados dos anos 1950, os relatórios do Laboratório de Vacina Antiamarílica deixaram de mencionar as atividades de pesquisa no Pavilhão Rockefeller. Supomos que tenham sido extintas — como foi o caso da criação de mosquitos[82]— ou absorvidas por outras seções e departamentos do IOC. Os relatórios de .Penna passaram a se concentrar

exclusivamente nas informações e nos problemas concernentes à vacina contra a febre amarela. O principal problema no final dos anos 1950 era a inadequação do espaço físico.

No começo de 1944, quando o laboratório pertencia ainda à Fundação Rockefeller, tiveram início os estudos sobre o vírus da influenza, em conjunto com o Instituto Oswaldo Cruz. No Pavilhão Rockefeller, em salas contíguas às de preparação da vacina contra a febre amarela, começaram a ser cultivados vírus patogênicos de diferentes espécies. Na realidade, desde o final dos anos 1930, a Fundação Rockefeller vinha investindo no fortalecimento desta área de pesquisa que julgava muito precária em Manguinhos. José de Castro Teixeira foi, na opinião de Herman Schatzmayr, o primeiro virologista profissional daquela geração, treinado nos Estados Unidos com bolsa concedida pela fundação norte-americana, que forneceu, também, boa parte dos equipamentos instalados no laboratório edificado por Henrique Aragão em 1939, o atual Pavilhão Cardoso Fontes. No começo de 1944, porém, Teixeira morreu precocemente de um câncer de fígado fulminante.

Naquele momento, as atividades da Divisão de Vírus estavam direcionadas para o preparo da vacina contra a gripe, com verbas do governo e "a eficiente cooperação ... da Fundação Rockefeller, por intermédio do diretor e técnicos do Laboratório de Febre Amarela". É o que se lê no relatório do diretor do Instituto Oswaldo Cruz, Henrique Aragão (pp. X-XI), que menciona, ainda, o apoio da Cooperativa Nacional de Avicultura, já que a preparação da nova vacina envolvia a inoculação do vírus em ovos, segundo técnica parecida com aquela usada na febre amarela. Em fins de 1944, tinham sido preparadas já sessenta mil doses de vacina contra a gripe, que iam ser testadas, com a autorização da Prefeitura do Distrito Federal, em escolas, asilos e batalhões sediados na cidade. Com a morte de Teixeira, o dr. Cássio Miranda assumiu a chefia da Divisão de Vírus, e o dr. José Guilherme Lacôrte, a da seção responsável pela fabricação da vacina contra a gripe.[83]

O incremento dos estudos com outros vírus no Pavilhão Rockefeller tornou necessário o remanejamento de diversas salas utilizadas na preparação da vacina contra a febre amarela, de maneira a isolá-la de tão perigosas contaminações. "Seguindo esse plano de isolamento, foram interrompidas todas as pesquisas que vinham sendo feitas sobre atenuação de amostras virulentas por passagem de ovos".[84] Em novembro de 1953, o dr. Madureira Pará apresentou ao diretor do IOC alternativas para o alojamento do Laboratório de Histopatologia, entre elas o levantamento de um quarto pavimento no Pavilhão Rockefeller.[85] Logo se começou a falar na construção de novo prédio para a vacina antiamarílica. Sucessivos ofícios de Henrique Penna a Cássio Miranda, tratando do programa de trabalho do laboratório até o final do governo de Juscelino Kubitschek (1956-1961), condicionavam a duplicação da capacidade produtiva, e o desenvolvimento de pesquisas para aumentar a eficiência e diminuir o custo da vacina ao término da construção do pavilhão destinado exclusivamente a ela. Em ofício enviado em 21 de maio de 1959 a Amílcar Viana Martins, diretor do IOC, Penna pedia que fossem aceleradas as obras: a contaminação bacteriana dos ovos utilizados da fabricação da vacina tinha reduzido as reservas de quatro milhões para cerca de um milhão de doses! Penna acreditava que as novas instalações e, especialmente, os recursos mais modernos de refrigeração permitiriam reduzir aqueles índices absurdamente elevados de contaminação.[86]

Em janeiro de 1960, a vacina antiamarílica mudou-se finalmente para o Pavilhão Henrique Aragão, onde se encontra até hoje.

No próximo capítulo, conduziremos o leitor para dentro desses laboratórios, para que veja, por assim dizer, com os próprios olhos, como era feita aquela vacina que imunizou tanta gente no Brasil, na América, África; até à Finlândia ela chegava... Os que estão acostumados às imagens a cores das indústrias contemporâneas de produtos biológicos e farmacêuticos, aos aços refulgentes dos equipamentos, à indumentária futurista dos técnicos e à movimentação febril das linhas de produção, vão se surpreender com a feição artesanal do processo que constituía um dos pilares da complexa história da febre amarela no Brasil e no mundo.

Notas

[1] Esta comissão foi promovida a International Health Board, em 1916; e a International Health Division, em 1927.

[2] Rose, W. R. "Unpublished Memorandum", n. 748, Oct. 27, 1914. Citado por Wilber A. Sawyer (p. 35-6). *International Health Division*. A History of the Activities of the Rockefeller Foundation in the Investigation and Control of Yellow Fever, pp. 35-50. O autor baseou-se nos *Annual Reports* da Fundação Rockefeller para elaborar este trabalho apresentado à 32º reunião anual da American Society of Tropical Medicine, em Baltimore, Maryland, em 18-20.11. 1936.

[3] *De cobras e lagartos*. Gorgas, que desejava escrever o último capítulo da história da febre amarela, esteve no Brasil em outubro de 1916 e foi portador de uma resolução do Segundo Congresso Científico Pan-Americano, instando as autoridades brasileiras a agirem contra a doença. Carlos Seidl, então diretor geral da Saúde Pública, bem que tentou, mas a irrupção da gripe espanhola ofuscou momentaneamente o problema.

[4] The Rockefeller Foundation, *Annual Report* for 1916, p. 70. (Sawyer, 37). Cueto, 1991, 2.

[5] Idem, *Annual Report* for 1918, p. 83.

[6] Noguchi, H. *Jour. Exper. Med.*, 1919, 29, 565.

[7] Testes de proteção com camundongos feitos nos anos 1930 revelaram que não havia imunes entre as crianças de Guayaquil e cidades vizinhas nascidas após a campanha de Connor.

[8] Pelo decreto nº 16.300, de 31.12.1923, o presidente Artur Bernardes aprovou o Regulamento do Departamento Nacional de Saúde Pública.

[9] A posição de Barbosa foi criticada em editorial do *Correio da Manhã*, 24 out. 1916.

[10] Declaração de W. Rose em Rockefeller Foundation *Annual Report*, 1921, p. 123-4 (apud Stevens, p. 11).

[11] "Febre amarela no Norte do país", *Revista de Saúde Pública*, abr. 1925, p. 66-8.

[12] M. E. Connor to F. F. Russel, 20 jul. 1928. Rockefeller Foundation, IHB, RG 1.1, Series 305, Box 20, File 159. Apud Stevens, pp. 20-1. Ainda assim, no começo de 1928, foi confirmado um caso de febre amarela em Sergipe a partir de necrópsia feita por Rocha Lima. Connor contestou o diagnóstico, pois que a presença de um caso isolado numa região tida como não endêmica contradizia suposições básicas da teoria do foco-chave. Foi obrigado a reconhecer seu erro quando, em maio de 1928, apareceram diversos casos típicos no Rio de Janeiro. M. E. Connor to F. F. Russel, 20 abr.1927, RAC, IHB, RG 1.1, S 305, B 19, F 155.

[13] Antonio Luiz de Barros Barreto, diretor do Serviço de Saúde Pública da Bahia e do Programa Federal contra a Febre Amarela em Salvador, informou ao diretor do DNSP, em março de 1927, que estava satisfeito com o progresso da campanha. Clementino Fraga, que já chefiara os serviços de saúde da Bahia, em relatório publicado em 1930, iria defender-se alegando, primeiro, que outras doenças, como a lepra e a tuberculose, exigiam mais atenção do governo federal. Reconhecia que havia subestimado os focos domésticos de proliferação do *Aedes aegypti*, mas responsabilizava os próprios moradores pela existência desses focos. Os cortes orçamentários teriam privado o DNSP dos recursos necessários para pôr em prática uma campanha anticulicidiana como a que Oswaldo Cruz implementara, e de qualquer modo a opinião pública não aceitaria uma campanha tão cara contra "uma doença que [ainda] não existia". Por último, Fraga alegava que se a Fundação Rockefeller houvesse adotado abordagem mais cautelosa, as autoridades sanitárias federais teriam ficado mais em alerta para o perigo (Stevens, p. 26).

[14] A biografia laudatória que escreveu (Fraga, 1930) faria parte desta estratégia de associar sua figura à de Oswaldo Cruz.

[15] Connor, "Diary", sept. 26, 1928, p. 169. M. E. Connor to F. F. Russell, july 18, 1929, RAC, IHB, RG 1.1, S 305, B 20, F 161. Apud Stevens, p. 32.

[16] Stevens 1994 não encontrou evidências de que os representantes da Rockefeller estivessem empenhados em promover o uso de inseticidas produzidos pela Standard Oil. Ao contrário, foi com relutância que admitiram seu uso, e faziam questão de alertar para o caráter temporário das fumigações.

[17] *Revista da Semana*, "A febre amarela: sugestões da CCEFA", 4 maio 1929, vol. 30, n. 20, p. 23; "Guerra ao mosquito!", 20 jul.1929, vol. 30, n. 30, p. 30.

[18] No documento citado por Lowy, sugeria-se o uso do estêncil e da tinta preta à prova d'água, quando os funcionários municipais se recusassem ou tardassem a atender a esta exigência. "O empregado mediano numerará duzentos prédios por dia." (Lowy, 1998-9, p. 660).

[19] A descrição deste "extrator de fragmentos de vísceras de cadáveres" depositado na Seção de Patentes e Invenções da Diretoria Geral de Propriedade Industrial do Ministério da Justiça e Negócios Interiores (depósito nº 8.836, de 6.8.1930), foi publicada no *Diário Oficial* em 8 ago.1930.

[20] A julgar pelo depoimento de Fonseca da Cunha, a coleta de sangue não suscitou reações tão fortes. Lowy parece ter encontrado evidências de que os coletores também enfrentaram resistências, ainda que menos violentas, atribuindo-as à "superstição" ou 'atraso das populações locais. Medidas coercitivas, como a prisão de pessoas que lideravam a oposição à coleta de sangue, às vezes se faziam necessárias para garantir a execução do serviço (Lowy, 1998-9, pp. 662-3).

[21] As viscerotomias resultaram, também, em grande quantidade de informações sobre a distribuição da malária, esquistossomose, tifo exantemático e peste no Brasil ("Ligeiros dados sobre os 25 anos ...", p. 11). Os excedentes do soro recolhido para testes de proteção foram igualmente usados para estudar a distribuição de imunidade a outras doenças. Soper (1939b, p. 10) relaciona diversos trabalhos publicados em *O Hospital*: "A soro-aglutinação no diagnóstico das bruceloses", fev. 1937; "A reação de Weil e Félix no tifo exantemático", mar. 1937; "O diagnóstico sorológico da tularemia", abr. 1937; "As infecções tíficas e paratíficas no interior do Brasil",

jun. 1937. Em *Brasil-Medico* saiu um trabalho: "Segunda nota sobre a ocorrência de determinadas moléstias infectuosas em algumas localidades do Brasil", maio 1937. Soper só menciona a autoria de dois trabalhos de José Guilherme Lacorte, chefe de laboratório do Instituto Oswaldo Cruz e livre-docente de Microbiologia da Universidade do Rio de Janeiro: "A freqüência das disenterias bacilares no Brasil", *O Hospital*, jul. 1937; "O bacilo tularense e a tularemia", *Ata Médica*, nov. 1938.

[22] Em outro texto, Soper distingue quatro 'cenários ecológicos' da febre amarela: cidades tropicais, apropriadas à endemicidade permanente; cidades em zonas temperadas, próprias para as epidemias de verão; regiões rurais, aptas à endemicidade da febre amarela transmitida pelo *Aedes aegypti*; regiões rurais e silvestres, nas zonas tropical e temperada, sujeitas a epidemias de febre amarela silvestre e à endemicidade permanente" (Soper, 1939a, p. 20).

[23] Em 1932, Davies conseguiu experimentalmente a transmissão do vírus da febre amarela silvestre pelo *Aedes aegypti*. Depois se conseguiu transmitir outras raças do vírus silvestre obtidas na Colômbia e no estado de Mato Grosso por meio do vetor urbano (Whitman e Antunes, 1938, pp. 135-47). Ou seja, nada impedia a troca do vírus entre a cidade e a floresta (Soper, 1939a, p.17).

[24] Este é um tema importante do debate entre Marzochi, Gadelha, Borges, Duarte, Oliveira e Moura Lima em "Dengue no Brasil", *História, Ciências, Saúde — Manguinhos*, vol. V, nº 1, mar./jun.1998, pp. 173-215. A certa altura, Moura Lima comenta que em 1948, quando o DDT começava a ser utilizado no Brasil, "o dr. Soper visitou o Serviço Nacional de Malária, com o dr. Mario Pinotti. Esteve no nosso departamento de entomologia e declarou: "Este departamento vai ser transformado em algo muito simples. A partir de agora, quando o dr. Pinotti receber um telefonema do Maranhão, por exemplo, dizendo que tem malária, ele pega o telefone, liga para o almoxarifado e diz: 'Manda para o Maranhão tantos quilos de DDT e tantos comprimidos de Aralem, e ponto final!'" (p. 178).

[25] Os testes em camundongos eram utilizados tanto para detectar casos assintomáticos, como para comprovar o diagnóstico em casos fatais, quando havia dúvida sobre a existência da febre amarela em determinada região, já que "algumas autoridades de higiene obstinam-se em não considerar o exame histológico do fígado como meio decisivo de diagnóstico, quando se trata de casos isolados" (Soper, 1939a, pp.18-9). Quando não se podia inocular camundongos *in loco*, era preciso extrair sangue dos doentes durante os três primeiros dias de enfermidade e no décimo dia. Uma prova de proteção negativa com a primeira amostra de sangue e positiva com a segunda demonstravam "indiscutivelmente" que se tratava de febre amarela (Soper, 1939a, p.19).

[26] "Continuando no combate à febre amarela", *Correio da Manhã*, 22 jan.1938, p. 6. "Vigilante a profilaxia da febre amarela", *Correio da Manhã*, 15 fev. 1938, p. 14

[27] "Um convite aos dispensados do Serviço de Febre Amarela", *Correio da Manhã*, 5 mar.1938, p. 12. Também, "A prevenção antiamarílica", *Correio da Manhã*, 8 mar.1938, p. 14. Parte destes funcionários seria utilizada no serviço contra a malária no Nordeste, como veremos adiante.

[28] "Combate ao mosquito", *Correio da Manhã*, 9 mar. 1938, p. 4.

[29] O medo aumentou quando foi noticiada a ocorrência de casos em Itaipava, lugar tradicionalmente imune à doença. O prefeito de Petrópolis apressou-se a explicar que morrera naquela cidade um doente vindo de Paraíba do Sul. "O estado sanitário de Itaipava", *Correio da Manhã*, 8 mar. 1938, p. 2.

[30] "A prevenção contra a febre amarela", *Correio da Manhã*, 6 mar. 1938, p. 20. Além dos "postos ambulantes" nas zonas silvestres, o Serviço de Febre Amarela mantinha um posto de vacinação em sua sede, na avenida Pedro II, nº 283. Em todo o país, já se tinham vacinado oitenta mil pessoas.

[31] Assunção (Paraguai), 1937; Terebinto (Bolívia), 1936; Buenavista (Caldas, Colômbia), 1937. No Brasil, Teófilo Otoni (Minas Gerais), 1935; Figueira (Minas Gerais), Cambará (Paraná) e Lábrea (Amazonas), 1936; Xapuri (Acre), 1937; Campo Grande (Mato Grosso), 1936.

[32] As medidas clássicas continuaram banidas: "Durante este período de oito anos, o Serviço Federal de Febre Amarela não pensou em quarentena, nem em vigilância médica, nem na fumigação de habitações, nem no isolamento dos doentes. Não há provas de que o emprego desses métodos tradicionais tivesse impedido a aparição de quaisquer dos surtos ocorridos" (Soper, 1939a, p.21).

[33] Depoimento de Milton Moura Lima em "Dengue no Brasil", *História, Ciências, Saúde — Manguinhos*, vol. 5, nº 1, mar./jun. 1998, pp. 173-215, pp. 178-9.

[34] Sérgio Goes de Paula, Relatório parcial da pesquisa "A campanha do *Anopheles gambiae* no Brasil", mimeo, p. 7.

[35] Deane, Leônidas, "A malária no Brasil", *Cadernos de Saúde Pública,* RJ, jan./mar. 1985.

[36] Sua estrutura permaneceu essencialmente a mesma que a definida no regimento de 1932: compreendia a administração e a as seções de Epidemiologia, Controle Antiestegômico, Viscerotomia e Vacinação, atuantes nas circunscrições e setores em que o país estava dividido.

[37] Em 1940, a campanha em todo o Brasil mobilizava cerca de três mil empregados, muito menos do que os dez mil arregimentados por Clementino Fraga durante a epidemia de 1928-9, no Rio de Janeiro, e apenas 75% dos quatro mil envolvidos na campanha antiamarílica que teve lugar nesta cidade em setembro de 1931 (Soper, 1942, pp.6-7).

[38] Franco, 1968, p. 140. "Para se ter noção exata da coragem precisa para incorporar este artigo é necessário lembrar apenas que o Brasil é um tanto maior do que os Estados Unidos continental e que pelo menos alguma parte de cada estado já foi infestada pelo *aegypti*. No entanto, o que teria sido, há uma década, apenas um sonho é hoje uma operação em andamento que pode ser concluída pelo atual Serviço Nacional de Febre Amarela dentro de um certo número de anos" (Soper, 1942, p. 7).

[39] "Ligeiros dados sobre os 25 anos de atividade da Fundação Rockefeller no Brasil no período de 1916 a 1941". CPDOC, GC 35.02.15/h, p. 12). Doc. dat. 13 pp. Lê-se aí que "a segurança já alcançada nos métodos de combate ao

Stegomyia chegou a tal ponto, que tornou possível referências aos casos de febre amarela silvestre, sem provocar qualquer alarme internacional".

[40] O serviço começara a fabricar, em instalações próprias, o inseticida que usava, denominado STEG-DDT, cuja fórmula, além do DDT (30%), incluía larvicida e imagocida: Xilol (66%) e Triton (4%). Era transportado em recipientes de dois litros pelos guardas, que preparavam a emulsão secundária a 2,5% diretamente na bomba aspersora, no momento de aplicá-la. "Resumo das atividades do Serviço Nacional de Febre Amarela durante o ano de 1949". Encaminhado em 11 de julho de 1950 por Waldemar da S. Sá Antunes a Clemente Mariano. CPDOC/FGV.

[41] Soper (1942, p. 7) calculava que o Serviço Nacional de Febre Amarela e os serviços boliviano e peruano seriam os primeiros a libertar seus territórios do *Aedes aegypti*, podendo, depois, usar sua influência para obter dos vizinhos idênticas iniciativas. Os demais países se limitavam a tomar medidas de "relativo valor" para evitar o transporte da febre amarela de áreas infestadas para as indenes, tais como a procura de reações febris em passageiros em trânsito, o estabelecimento de vigilância médica e quarentenas. Nenhum país sul-americano, nem mesmo Bolívia e Peru, estava cumprindo a recomendação feita em 1938 de publicar no *Boletim da Oficina Sanitária Pan-Americana* relatórios trimestrais dos índices estegômicos de seus principais portos.

[42] O decreto de Castelo Branco tratou da vacinação antiamarílica em todo o país, da prática da viscerotomia sempre que necessária e da vigilância do *Aedes aegypti*. Pairava sobre o Brasil a ameaça da reinfestação trazida do exterior através do tráfego aéreo e marítimo, já que muitos países americanos tinham focos do mosquito (Franco, 1968, p. 151).

[43] Segundo Aragão (1929, p. 15): "A clínica, a epidemiologia, a anatomia patológica e o modo de transmissão sempre falaram a favor de uma perfeita identidade entre a febre amarela dos dois continentes ... As recentes verificações da sensibilidade dos *rhesus* aproximaram mais uma vez as duas moléstias e o seu estreito parentesco ainda se confirmou com as provas de imunidade cruzada". Monteiro (1929, p. 141) atribui a Aragão o mérito de haver demonstrado "a identidade do vírus africano com o americano, responsável pelo último surto epidêmico ocorrido no Rio de Janeiro" .

[44] A infecção por esta via fora já indicada por Bauer e Hudson (1928 pp. 371 8). Costa Lima verificou que as fezes eram infectantes cinco dias após o repasto do mosquito no macaco infectado. Verificou também que "inoculando um *rhesus* com pernas de mosquitos infectados era possível contaminá-lo com febre amarela, contrariando assim o resultado negativo de uma experiência de Hindle" (Aragão, 1929, p. 11). Tais observações tornavam pertinentes algumas das objeções levantadas pelos "não convencidos" da exclusividade da teoria de Finlay, defendida por Oswaldo Cruz no Congresso de Medicina e Cirurgia de 1903.

[45] Soper, Frobisher Jr., Kerr e Davis (1932, pp. 341-77). Em 14, 21 e 27 de novembro, recebeu 50 a 60 cc de soro imune e, em seguida, foi exposto a picadas de mosquitos infectados com vírus altamente virulento passado várias vezes em cérebro de camundongo. A experiência é descrita, resumidamente, em Soper (1937, p. 381).

[46] "Alguns casos apareceram em pessoas com cinco dias após a vacinação e daí em diante até dois meses de vacinadas, só um caso em pessoa com seis meses após a inoculação. Em alguns focos porém se observou proteção absoluta dos vacinados ao passo que pessoas não vacinadas, que com eles habitavam, adquiriram a moléstia como sucedeu no foco de febre de Nilópolis, observado pelo dr. Decio Parreiras, e no da Ilha do Governador segundo verificou o dr. Phocion Serpa ... Também nos *rhesus* se observa às vezes (Hindle e Aragão) que a dose de vacina que protege seguramente uma série de animais falha num ou noutro" (Aragão, 1929, p. 19).

[47] Segundo Bica (1988, p.155), as tentativas de Aragão, Hindle e outros falharam, porque não foi encontrado método físico ou químico capaz de eliminar a patogenicidade do vírus e ao mesmo tempo reter sua antigenicidade.

[48] Essa "estirpe neurotrópica francesa", embora apresentasse maior neurotropismo, foi considerada adequada à vacinação humana, entre a 105ª e a 176ª passagem, devido à acentuada diminuição de sua afinidade viscerotrópica (Bica, 1988, p.157). Segundo Lowy (2000, p. 2), o soro imune impedia que o vírus se fixasse nos tecidos. Bica diz que sua função era impedir a circulação do vírus no sangue periférico, o que se verificava diariamente, inoculando-se o soro das pessoas vacinadas no cérebro de camundongos.

[49] Hughes e Lloyd, resultados não publicados, citados em Soper e Smith (1938, pp.111-34); Whitman (ago. 1935, pp. 99-110). A esse respeito ver também Lloyd (1935, pp. 2365-8), Pettit e Stefanopoulo (1933, pp. 67-76); Stefanopoulo (1936, pp. 359-60); Findlay (1935, pp.78-96).

[50] No artigo publicado no *Brasil-Medico* em julho de 1929 (p. 849), Aragão registrava um fato paradoxal observado por ele e outros investigadores: as infecções benignas no homem eram mais propícias do que as graves para fornecer vírus capaz de matar o *Macacus rhesus* quando inoculado nele. "Há casos em que a infecção do *rhesus* é conseguida com sangue de doentes que os clínicos não se julgaram autorizados a diagnosticar como sendo de febre amarela ... Aliás, o vírus isolado na África provém de um caso extremamente benigno".

[51] Segundo Lowy (2000, pp. 19-20), sua morte reduziu o ímpeto das pesquisas sobre vacinação com soros hiperimunes de origem animal.

[52] "A injeção intraperitoneal deste vírus no macaco *rhesus* não lhe produz a doença; mais ainda, a inoculação intracerebral produz encefalite não mortal neste animal, tão sensível à febre amarela. Os macacos inoculados com o vírus 17D, quando reinoculados com o virus *Asibi* demonstram uma completa imunidade para a febre amarela. O mesmo vírus 17D conserva o poder de produzir encefalite fatal em camundongos brancos, mas o período de incubação é aqui quase duplo do observado com o vírus neurotrópico usado correntemente na prova de proteção" (Soper 1939, p. 13; 1937, p. 386). Bica (1988, pp. 161-2) explica que o vírus 17D perdera a capacidade de produzir encefalite fatal entre 89ª e 114ª subculturas. Não se sabe explicar por que ocorreu esta modificação relativamente rápida. Tentativas posteriores de repetir o percurso que levara ao 17D falharam. É uma cepa única e irrepetível.

[53] Lowy baseia-se no "Diário de Sawyer" para 1936, 02 nov. 1936. RAC, RG 1.2, Diários, caixa 55.

[54] "Esta foi a primeira tentativa feita no sentido de proteger uma população exposta à febre amarela mediante a vacinação" (Bica, 1988, p.160). Segundo Lowy (2000, pp. 4 e 21), já em 1935, Soper teria proposto que, em caso de epidemia de febre amarela silvestre, a fundação organizasse uma campanha de vacinação com o 17E e soro de cabra. Lloyd se teria oposto. A autora baseia-se em "Diário de Soper", 1935, 14 out.1935. RAC, RG 1.1, Série 305, caixa 29, dossiê 210.

[55] Lowy (2000, pp. 5-6). As provas de proteção feitas em 344 pessoas desse grupo mostraram que somente cinco continuavam não imunes (Soper, 1937, p. 385; 1938, p. 3). Smith, Penna e Paoliello (set. 1938, pp.437-68) verificaram que o 17D produzia anticorpos demonstráveis em mais de 95% dos casos. Ver também Soper e Smith (1937, pp. 379-90).

[56] "Futuras pesquisas permitirão, possivelmente, a conquista de um ou vários vírus ainda mais satisfatórios que o 17D; no entanto, parece que esse garantirá a imunização das populações rurais das regiões infectadas com a febre amarela silvestre, contra a qual não se dispõe, no momento, de outro meio de proteção ... não quero deixar de frisar que o presente método de vacinação deve ser considerado em fase de observação e experiência e, assim, não pode seu uso ser, por enquanto, generalizado sem o controle a que vem ainda sendo submetido" (Soper, nov. 1937, pp. 388-9).

[57] Costa Lima, A., "Considerações sobre a propagação da febre amarela e a vacinação contra esta doença", *Rev. Med. Cir. do Brasil*, 46: 371-82, mar. 1938.

[58] Lowy (2000, p. 6), baseando-se no "Diário de Soper" para 1937, 19 out. 1937. RAC, RG 1.1, Série 305, caixa 30, dossiê 213. Segundo Bica (1988, p.163), entre fevereiro de 1937 e janeiro de 1938, foram vacinadas 59.532 pessoas. Raymond B. Fosdick (Rockefeller Foundation, *A review for 1937*, p. 21) diz que em fins de 1937 foram vacinadas 38.000 pessoas no Brasil e no Paraguai.

[59] "Assim como o chefe de setor é responsável por todo o trabalho das divisões ou unidades perante o seu superior, o médico encarregado da divisão ou da unidade o é perante o chefe de setor. As irregularidades, quaisquer que sejam, mesmo cometidas pelos técnicos vacinadores, auxiliares ou motoristas são indiretamente imputáveis ao médico encarregado da unidade ou divisão" (p. iii-b-10).

[60] O SFA fornecia também certificado de imunidade aos doadores de soro que possuíssem anticorpos contra a febre amarela, confirmados pela prova de proteção.

[61] A ação destes fatores é cumulativa, explica Fonseca da Cunha (entrevista, fita 02). "Se você... tem uma ampola de vacina, de sarampo ou de febre amarela, tira da geladeira, põe em cima da mesa; terminou o trabalho, você não utilizou aquela ampola, põe de volta na geladeira; no dia seguinte, tira aquela ampola... Esse jogo de temperatura ambiente e geladeira interfere na qualidade da vacina ... vai havendo uma mortalidade, ... uma pressão geométrica. Então, a vacina que agora seria muito boa, amanhã ou daqui a dois, três dias pode não prestar ... Recomenda-se: a vacina saiu da geladeira, ou usa ou joga fora".

[62] As unidades de vacinação preenchiam uma série de formulários, que ascendiam na hierarquia do serviço até o arquivo central, que os guardava por período não superior a dois anos, sendo processados pela equipe encarregada de produzir as estatísticas de vacinação. Os modelos descritos no "Manual de Instruções Técnicas e Administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela" eram: *ficha para vacinação*, referente à pessoa que se vacinava; *resumo semanal de vacinação*, enviado a cada segunda-feira pela unidade à sede do setor ou da circunscrição; *ficha de município*, para uso do médico da unidade, contendo informações que dessem um perfil do município onde seria realizada a vacinação. Terminada a operação, as informações manuscritas eram enviadas à sede do setor, que acrescentava outras informações de interesse, antes de remetê-las à circunscrição, que as completava com dados do Serviço Antiestegômico, encaminhando cópias do conjunto das fichas ao Escritório Central. Havia ainda o Relatório Semanal de Vacinação, produzido pelo escritório do setor ou da circunscrição, com cópia remetida ao Escritório Central; Quadro Acumulativo das Vacinações, confeccionado semanalmente para cada município; Relação Semanal *de* Vacinação, resumindo as atividades de todas as unidades de uma circunscrição.

[63] Smith, Penna e Paolielo (1938, pp. 437-68). Segundo Soper (1939a, p. 15), as observações epidemiológicas indicavam que os vacinados obtinham imunidade antes de sete dias. "Em várias ocasiões em que se aplicou a vacina em grupos de população de áreas infectadas, com ocorrência ainda de casos, estes continuaram a aparecer durante três ou quatro dias, mas desapareceram no fim de uma semana".

[64] A maioria das pessoas não experimentava reação alguma depois de receber a vacina. De 5 a 10% queixavam-se, espontaneamente, de indisposição que lembrava um ataque benigno de gripe: cefalalgia, febre e fraqueza geral. De 20 a 30% admitiam, quando interrogados, que tinham tido sintomas semelhantes. Apareciam, em geral, do quinto ao oitavo dia depois da vacinação, e não eram suficientemente graves para prejudicar a aceitação da vacina. Somente em 1 ou 2% dos casos a reação era intensa o bastante para desorganizar a vida normal dos indivíduos (Soper, 1939a, p. 16).

[65] Soper (1942, pp.8-9). Segundo Lowy (2000, p. 7), foram identificados 1.072 casos de icterícia com 24 mortes.

[66] Em junho de 1951, seria detectado um surto de icterícia em Uberaba, Minas Gerais. Madureira Pará, o patologista do Laboratório de Febre Amarela, foi à região e verificou que se tratava de hepatite infecciosa transmitida por contágio direto ou, até mesmo, pelo uso de seringas contaminadas. Ocorreram 88 casos, sendo 28 fatais. "Relatório anual de atividades do laboratório de histopatologia", ano 1951, por dr. Madureira Pará (volume LAFA05).

[67] De acordo com "Ligeiros dados sobre os 25 anos de atividade da Fundação Rockefeller...", o total de vacinados no Brasil até novembro de 1941ascendia a 2.084.668 pessoas, em sua quase totalidade de origem rural.

[68] Segundo Lowy (2000, p. 1), a história da contaminação da vacina da febre amarela pelo vírus da hepatite, o “primeiro escândalo do sangue contaminado”, pode “esclarecer os estilos de trabalho diferentes em saúde pública, mostrar as interações entre a elaboração das técnicas de laboratório e decisões políticas, e ilustrar os mecanismos que conduzem a um desastre sanitário”. De acordo com a autora, alguns destes mecanismos estão na origem do segundo escândalo do sangue contaminado, aquele mais recente da contaminação do sangue e de derivados sangüíneos pelo HIV.

[69] Segundo Lowy (2000, p. 6), Sawyer julgava que os problemas encontrados também pelos ingleses eram conseqüência da contaminação das cepas virais 17E e 17EC durante sua transferência para o laboratório na Inglaterra.

[70] Em 1942, todos os soldados foram vacinados não só contra a febre amarela mas também contra a febre tifóide, a varíola e o tétano, ficando sujeitos a corte marcial aqueles que recusassem a vacinação.

[71] Em 9 de abril, o ainda relutante Sawyer anotou em seu diário que o pessoal do laboratório de Nova York julgava que se devia interromper a produção de vacina com soro humano, opinião compartilhada pelo dr. Maxcy, da Universidade de Johns Hopkins. Nomeado pelo *surgeon general* dos Estados Unidos para investigar o assunto, este propôs a suspensão do uso da vacina em 13 de abril (Lowy, 2000, p. 12).

[72] Segundo Lowy (p. 16), a maioria dos sanitaristas norte-americanos não foi convencida pelos argumentos de Sawyer. Antigos colegas atribuíram o erro à sua personalidade rígida, à dificuldade de dividir o poder e de mudar um curso de ação já tomado. Seu erro foi explicado também por diferenças de estilo entre homens de “laboratório” e de “campo”, ou entre a lógica de investigação científica e da ação em saúde pública. Para Lewis Hackett, Sawyer comportou-se como cientista: uma cadeia causal só podia ser aceita no momento em que fosse provada. Soper agiu como sanitarista: se a etiologia de um acontecimento que tem implicações sérias para a saúde coletiva não estiver clara, é preciso seguir todas as pistas e eliminar toda entidade suspeita até o momento em que se possa provar sua inocuidade.

[73] “Resumo de atividades do laboratório de preparo de vacina antiamarílica do SNFA, durante o ano de 1947” in Volume LAFA 05.

[74] Os anteriores tinham ocorrido em Paris (1930), Londres (1936), Nova York (1939) e Copenhague (1947). O V Congresso foi presidido pelo sucessor de Aragão, Olympio da Fonseca Filho, quando à frente do ministério se achavam os efêmeros sucessores de Mariani, dr. Eduardo Rios e, em seguida, Pedro Calmon. Fonseca Filho (1974, p. 150) qualifica a renúncia de Aragão de “mau precedente, concorrendo para a instabilidade de seus titulares no posto máximo de direção do instituto, posto do qual só por morte se tinham afastado seus antecessores”.

[75] “Relatório anual, Seção de Febre Amarela, 1952, Instituto Oswaldo Cruz” in Volume LAFA05.

[76] “A staining method for the microscopical differentiation of ‘Councilman bodies’ produced by yellow fever and carbon tetrachloride poisoning”; e “Human and experimental histopathology of the keloid form of Lutz disease (Lobo’s syndrome, Glenosporellosi)”. Nas *Memórias*, tomo 48, publicou “Dados estatísticos de viscerotomia sobre doenças e condições mórbidas do homem no Brasil – 2: Malária no período de 1937-1946”.

[77] “Relatório anual das atividades do Posto do Instituto Oswaldo Cruz em Juiz de Fora durante 1953” pelo dr. Hugo W. Laemmert. Ibidem.

[78] Ibidem.

[79] “Relatório de atividades da Seção de Febre Amarela do Instituto Oswaldo Cruz, Divisão de Vírus, 1950”. “Relatório anual da Seção de Febre Amarela do Instituto Oswaldo Cruz, 1951” in Volume LAFA05.

[80] “Relatório anual de atividades do laboratório de Histopatologia , ano 1951, por dr. Madureira Pará”in Volume LAFA05. Em 1949, o serviço de viscerotomia, além de cuidar da rotina da febre amarela, começara a coletar amostras de vísceras que interessavam ao Serviço Nacional de Lepra e ao estudo da doença de Chagas. Os viscerotomistas passaram a atuar nos principais leprosários, puncionando fígado, baço, pulmão, rim e coração. “Resumo das atividades do Serviço Nacional de Febre Amarela durante o ano de 1949”. Encaminhado em 11 de julho de 1950 por Waldemar da S. Sá Antunes a Clemente Mariani. CPDOC/FGV, Cmapi/MES SO.05/0700. Texto datilografado.

[81] Livro de “Assentamento individual extranumerário do Serviço Nacional de Febre Amarela, 30 de setembro de 1947”. Acervo LAFA. Pasta “Proposta de readaptação de médico para biologista. Processo n.º 1.132/64 E/M de 08 de abril de 1964 sob n.º ordem 15 080/64, de Henrique de Azevedo Penna”, Acervo LAFA.

[82] Em ofício a Cássio Miranda, chefe da Divisão de Vírus, em 3.7.1957, Penna informava que a criação de *Aedes aegypti* havia sido extinta em 1955, por acarretar riscos à saúde pública, ameaçando, inclusive, a provável erradicação do mosquito no país. Ofício nº 38/57. Pasta: Correspondência Interna 1954-1957 – VII.

[83] Aragão, Henrique de Beaurepaire Rohan. “Relatório dos trabalhos realizados durante o exercício de 1944” encaminhado ao dr. João de Barros Barreto, diretor geral do Departamento Nacional de Saúde do Ministério da Educação e Saúde. mimeo. Arquivo da COC.

[84] “Relatório de atividades da Seção de Vacina durante o período de 1º de janeiro a 30 de junho de 1944” in Volume I (1943-1954). Em julho de 1944, estavam quase terminadas as obras destinadas a isolar o mais possível a Seção de Vacina do resto do prédio. “Relatório de atividades da Seção de Vacina, durante o período de janeiro a dezembro de 1944”, in Volume LAFA 05.

[85] Memorando nº 1/53 do dr. M. Pará ao dr. Cássio Miranda (diretor em exercício do IOC), em 10 de novembro de 1953. Pasta: Correspondência enviada: 1952-1953 – IV.

[86] Ofício do dr. H. Penna ao dr. Cássio Miranda, em 28.5.1956. Ofício nº 45/56. Pasta: Correspondência Interna 1954-1957 – VII. Ofício do dr. H. A. Penna ao dr. Amílcar V. Martins, em 21 de maio de 1959. S.F.A. Ofício nº. 45/59. Pasta: Correspondência anos 50 AV.2.

3

A vacina

A vacina contra a febre amarela começou a ser produzida no Rio de Janeiro com uma amostra do vírus 17D trazida de Nova York por Hugh H. Smith, em 1937. Essa amostra provinha daquele vírus extraído do africano Asibi, dez anos antes, e que viera sendo modificado por culturas sucessivas em meios diversos — macacos, mosquitos, tecido embrionário de camundongo com soros normais e heterólogos — até se chegar às passagens seriadas *in vitro*, em meio de cultura contendo tecido de embrião de galinha despojado do sistema nervoso central. A partir da subcultura 214 — contada desde o *Asibi* original —, foram iniciadas muitas séries paralelas, algumas por passagem direta em ovos embrionados. Essas séries conservavam, mais ou menos inalteradas, as características benignas para macacos e homens do vírus "camarada"[1], ainda que se verificassem pequenas variações na velocidade e intensidade de sua replicação na cultura em tecido ou em ovos embrionados.

O material trazido para o Brasil provinha de duas séries paralelas de cultura em tecido designadas como 17D e 17DD. A primeira havia sofrido 150 passagens, chegando aqui em forma dessecada. A série 17DD era a 229ª subcultura, e parte dela foi trazida sob a forma de um lote de vacina preparado em Nova York (n.º 41).

Os números indicadores dessas subculturas continuaram a crescer no Laboratório do Serviço Especial de Profilaxia da Febre Amarela, no Rio de Janeiro, à medida que iam se sucedendo as passagens do vírus *in vitro* por meio de cultura que continha tecido de embrião de galinha desnervado, ou por ovos embrionados, extraindo-se, a cada passagem, o material destinado aos lotes de vacina e a lotes que eram usados para inseminar nova rodada de ovos, e nova colheita de vacina e inóculo.

Turbulências em campo

Como vimos, a forte diminuição do poder antigênico da vacina, em 1939, foi atribuída ao número excessivo de passagens do vírus de cultura a cultura. A série com a qual se fabricava a vacina já havia ultrapassado a subcultura 300. Soper, Smith e Penna (set. 1939, pp. 351-2) fixaram em 255 o número máximo de subculturas para o material a ser utilizado na preparação de vacinas. Abaixo de 229 tampouco convinha, devido à probabilidade de reações fortes nas pessoas inoculadas. Os responsáveis pelo laboratório retrocederam a subculturas mais antigas, e as vacinações, que tinham sido suspensas por alguns meses, foram retomadas, ainda em 1939.

O surto de icterícia detectado no final daquele ano em Campos, depois no Espírito Santo, determinou nova interrupção dos trabalhos, iniciando-se um estudo de maior fôlego no laboratório e em todos os lugares onde se tinham

Imagem de abertura: A vacina de febre amarela já liofilizada. Bio-Manguinhos/ Fiocruz

praticado vacinações (Fox, Manso, Penna e Pará, 1942, pp. 68-116). Soper (1942, pp. 8-9) diz que a técnica de fabricação começou a ser modificada no segundo semestre de 1940 e Penna (1956, pp. 67-8), que as soluções finalmente adotadas no Rio de Janeiro eram uma combinação de técnicas desenvolvidas nesse laboratório e no de Nova York, onde também se fariam estudos visando a determinar a relação entre vacina e icterícia. Os leitores devem se lembrar de que as alterações visaram, sobretudo, a eliminar o soro humano de sua composição. Além de ser o principal suspeito da transmissão do agente ainda indeterminado da doença conhecida então por "hepatite do soro homólogo" ou "icterícia de inoculação", era um componente que pesava muito no custo da vacina.

Segundo Lowy (2000, p. 7), as primeiras doses, sem soro, foram aplicadas no homem em setembro de 1940, e depois do teste em São Mateus, Belo Horizonte, a vacina, preparada com nova cepa de 17D trazida de Nova York, voltou a ser produzida em grande escala.

As imunizações estavam voltando a seus índices normais em 1941, quando surgiu outro problema sério: casos de encefalite relacionados à vacina. Quando foram diagnosticados os primeiros casos na cidade de Guanhães, em Minas Gerais, foram feitas extensas investigações nos municípios vizinhos, depois em outras áreas onde se tinha aplicado a vacina. O inquérito abrangeu 55.000 pessoas: 273 (0,5%) haviam tido reações excepcionalmente severas; destas, 199 apresentaram sinais de comprometimento do sistema nervoso central. Houve um caso fatal. Tudo levava a crer que os casos de encefalite se deviam a uma mutação do vírus 17D. Tal suposição baseava-se na história de encefalite induzida por gerações passadas do vírus, e pelas evidências fornecidas pelos testes imunológicos, indicando que as vítimas das formas graves apresentavam taxas particularmente elevadas de anticorpos contra o 17D. Ele parecia ter desenvolvido maior afinidade pelo sistema nervoso humano.

Para descartar a possibilidade de que outro agente etiológico fosse o responsável pelas encefalites, os técnicos do Laboratório de Febre Amarela do Rio de Janeiro decidiram fazer um teste em Guaxupé, município mineiro situado a 120 km de Pouso Alegre, e a uma distância maior de Guanhães: lá, 19.057 pessoas foram inoculadas com doses de um lote sabidamente suspeito (E758) e com vacinas derivadas de outras subamostras do vírus 17D-NY 310, E750, E751, E752, além de um lote que não continha vírus algum, para servir de controle. Três dessas subamostras induziram reações encefalíticas (Fox, Lennette, Manso e Souza Aguiar, 1942, pp. 117-42).

Titer	Titers of serum pools collected at one month post-vaccination from age groups of:					Titers of serum pools collected at six months post-vaccination from age groups of:				
	to 7 yrs.	8-9 yrs.	10-11 yrs	12-14 yrs	15-19 yrs.	to 7 yrs.	8-9 yrs	10-11 yrs	12-14 yrs	15-19 yrs
Titers	9.91	6.11	13.1	10.9	12.7	6.82	5.54	5.54	6.32	6.24

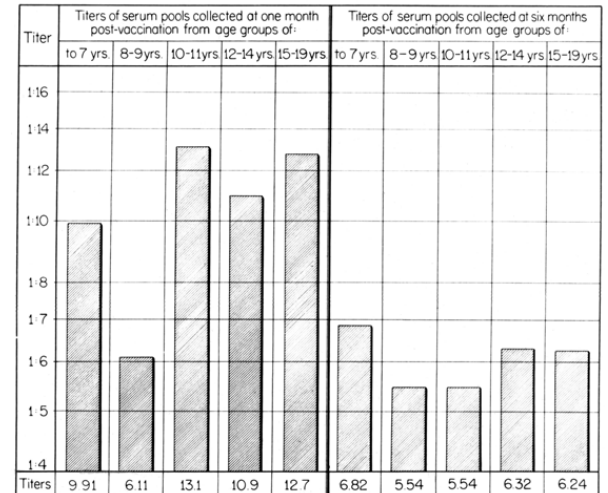



Gráfico comparativo de títulos de anticorpos de soros colhidos um mês e seis meses após a vacinação, provenientes de grupos etários diversificados em Pouso Alegre, MG. 1940.
Coc/Fiocruz

O inquérito realizado por Fox e colaboradores reforçou a decisão de se abandonar a subamostra que era usada na fabricação da vacina, mas, para fazê-lo, era preciso estudar cuidadosamente a antigenicidade das outras disponíveis, já que as falhas sérias de imunização ocorridas em 1939 tinham mostrado que podiam diferir muito quanto ao poder de suscitar resposta imunológica adequada nos indivíduos vacinados (Soper, Smith e Penna, 1939, pp. 351-3).

Dessa vez, a investigação foi conduzida em setembro de 1940, no 10º Regimento de Infantaria em Belo Horizonte, capital de Minas Gerais, mediante autorização do coronel Francisco Borges Fortes de Oliveira, chefe do estado maior do Quarto Distrito Militar. Foram vacinados 814 soldados, com o objetivo de se avaliar não apenas as potências das subamostras testadas, como a dose mínima necessária para se obter imunização adequada. Utilizaram-se quatro subamostras, cada qual representando uma série de passagens independentes a partir da cadeia primária do 17D. Três — $14D_3$, 17DD baixa e 1D-NY 104 — vinham sendo mantidas principalmente em cultura de tecidos, feita segundo a técnica original descrita por Lloyd, Theiler e Ricci (1936, pp. 481-529), ao passo que na quarta — a EP (*egg passage*) —, o vírus era cultivado por passagens sucessivas em ovos embrionados. (Pedimos paciência aos leitores: logo explicaremos o que significavam estas siglas.) As vacinas levadas ao quartel de Minas Gerais eram preparadas segundo a técnica básica originalmente descrita por Smith, Penna e Paoliello (1938, pp. 437-68), mas modificações recém-introduzidas em conseqüência dos problemas que acabamos de assinalar já tinham dado origem a duas variantes: uma vacina ainda com soro, outra sem. O estudo em Belo Horizonte mostrou que as subamostras 17D-NY 104 e EP tinham maior poder antigênico do que as demais, e assim, quando a produção foi reiniciada, em fins de 1940, a nova série de lotes preparados já sem soro foi derivada da primeira, a 17D-NY 104 (Fox, Kossobudzki e Fonseca da Cunha, setembro, 1943, pp. 113-8).

Enquanto se implantavam as novas técnicas de fabricação da vacina e o sistema de lotes semente, faziam-se novas investigações com o objetivo de esclarecer questões cruciais para a adoção definitiva dessas rotinas como procedimentos padrão da vacina contra a febre amarela.

Primeiramente, era preciso verificar se havia variações significativas no poder antigênico dos lotes de vacina irmãos, gerados a partir de lotes semente comuns. Se fosse comprovada a suposição de que eram uniformes, tornava-se desnecessária a prática de submeter-se cada lote fabricado a testes de campo antes de liberá-lo para uso geral. O segundo problema era a diluição em que deviam ser empregadas as vacinas preparadas sem soro humano. Como veremos adiante, a supressão deste componente resultou em grande elevação da concentração de vírus no suco proveniente da trituração dos embriões de galinha infectados com o 17D. As vacinas preparadas pela técnica anterior eram usadas em diluições não superiores a 1 para 20. A nova técnica permitiria manter igual concentração de vírus elevando-se a diluição até 1 para 800.

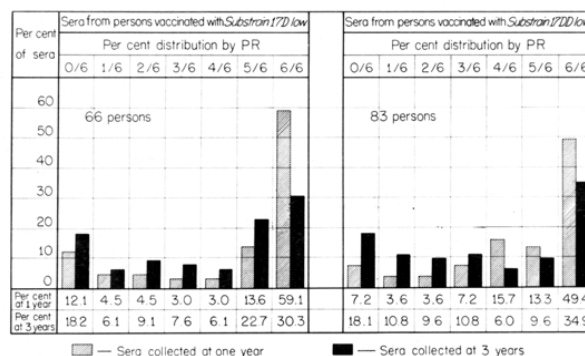



Gráfico demonstrando resultados de testes de proteção feitos em filhotes de camundongos, com soros colhidos em Juiz de Fora e Belo Horizonte um ano e três anos após vacinação, com duas subamostras do vírus vacínico 17D baixa s.c. e 17 DD baixa s.c. Setembro de 1942.
Foto: A. Fialho
Coc/Fiocruz

Contudo, como tinham mostrado Bauer e Mahaffy (1930, pp.175-95), diluições muito altas de um preparado viral em solução salina fisiológica resultavam em rápida inativação do vírus. Era necessário determinar o quanto se podia diluir a vacina feita a partir do suco de embrião puro, sem comprometer a 'saúde' do vírus, que precisava chegar vivo às pessoas vacinadas em campo. No laboratório, ele se mostrava relativamente estável por no máximo três horas, a 37º C, em diluições de até 1 para 100. Elevando-se as diluições a 1 para 200, deteriorava-se ainda mais rapidamente. O limite superior da

diluição para uso em campo foi fixado, assim, em 1 para 100, fosse qual fosse a concentração de vírus na vacina. Ela teria de ser feita em duas etapas: primeiro, reidratava-se a vacina a 1 para 10, depois se fazia a diluição final na própria seringa de 10 ml usada habitualmente nas vacinações em massa. Deste modo, o vírus permaneceria no meio mais diluído por cerca de cinco minutos, o tempo considerado necessário para descarregar a seringa em vinte pessoas.

Os dois problemas foram esclarecidos em dezembro de 1940 e janeiro de 1941, no município de Pouso Alegre, onde foram vacinadas 5.500 pessoas, fazendo-se estudos sorológicos pré-vacinais em 1.400 e pós-vacinais em 920. A experiência demonstrou que era idêntica a resposta imunitária aos 15 lotes de vacina preparados de acordo com o sistema de lotes semente, e demonstrou, também, que se obtinham doses eficazes de vacina sem soro, diluindo-a até 1 para 100, em solução salina, desde que contivesse adequada concentração de vírus. Subproduto importante da experiência foi a confirmação da suspeita, levantada pela equipe que investigara as encefalites, de que havia uma relação entre idade e resposta

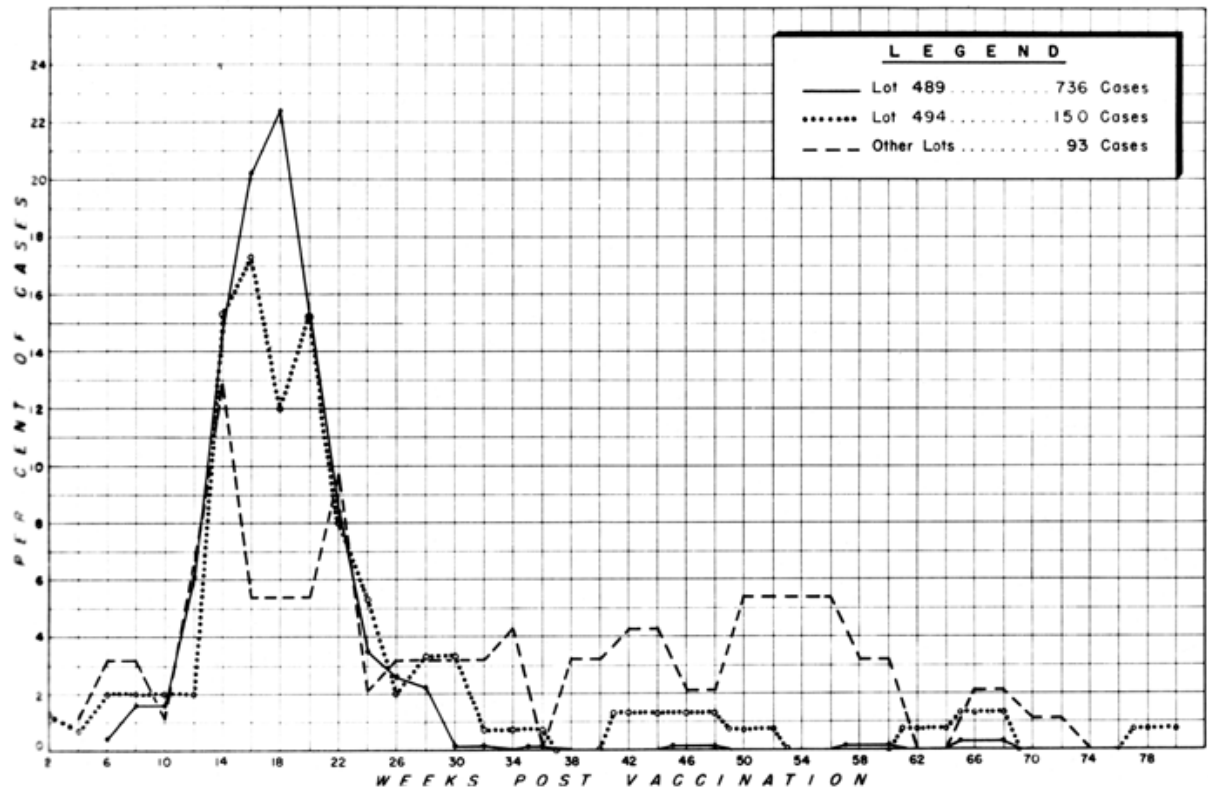



Gráfico apresentando a distribuição de casos de icterícia em vacinados com lotes 489, 494 e outros, conforme o período de incubação. Setembro de 1942.
Foto: A. Fialho
Coc/Fiocruz

imunitária ao vírus 17D: obtinham-se graus menores de proteção com freqüência maior entre indivíduos na faixa etária até 14 anos.

Em fevereiro de 1941, realizou-se outra experiência em Silvinópolis, município adjacente a Pouso Alegre. O objetivo agora era determinar a eficácia relativa de diferentes maneiras de inocular a vacina. Desde que o 17D começara a ser usado, o método padrão consistia em injetar 0,5 ml subcutaneamente. Já que não se conseguia transpor o limite de diluição estipulado acima, buscava-se saber se era possível imunizar as pessoas com volume menor de inóculo introduzido por diferentes vias no organismo humano. Se isso fosse possível, aumentar-se-ia o número de doses obtidas por unidade de volume da preparação básica, e se reduziria consideravelmente o custo do produto.

Testaram-se, então, a suscetibilidade e a resposta imune de algumas centenas de moradores de Silvinópolis ao vírus vacínico proveniente da subamostra 17D-NY 104, administrado por via intramuscular, subcutânea e intradérmica, em doses de 0,5 e 0,1 ml. Verificou-se que a suscetibilidade do homem ao vírus inoculado intradérmica ou intramuscularmente era maior, mas não houve diferenças significativas quanto à resposta imunitária imediata, nem àquela apurada um ano após a vacinação. As diferenças, portanto, não foram consideradas suficientes para sobrepujar as vantagens técnicas da via subcutânea, com inóculo de 0,5 ml.

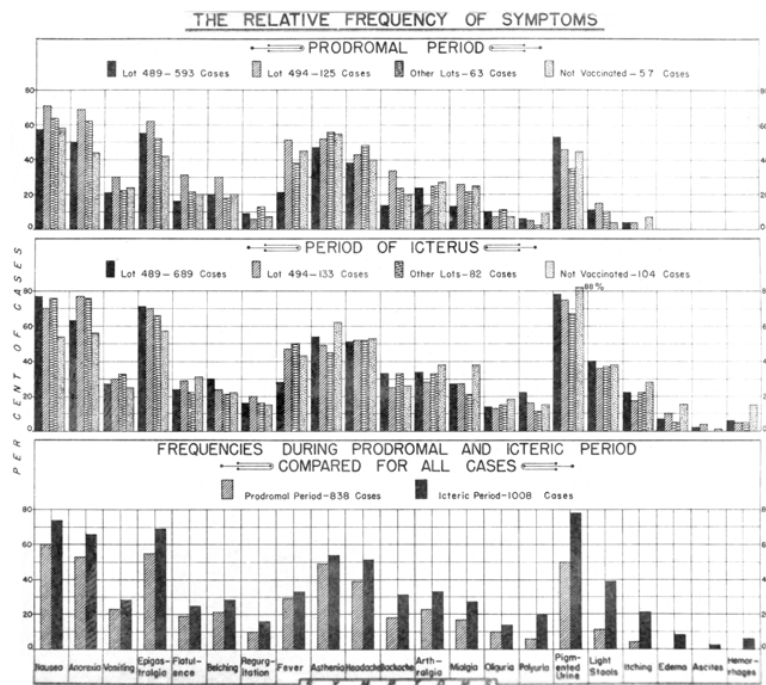



Gráfico mostrando a freqüência dos sintomas prodrômicos da icterícia nas quatro categorias de casos investigados por Fox, Manso, Penna e Pará.
Coc/Fiocruz

Ingressando no laboratório: o vírus

Data desse período o esforço no sentido de padronizar a técnica de preparação da vacina e, até mesmo, os procedimentos a adotar em caso de modificação dessa técnica. Com certo atraso, determinado, sem dúvida, pelos contratempos que descrevemos acima, codificou-se no Laboratório de Febre Amarela aquela lógica taylorista de controle de tarefas, hierarquização de atribuições e maximização de resultados que regia as outras rotinas do programa de combate à febre amarela.

Segundo J. Austin Kerr e Henrique de Azevedo Penna, os autores do *Manual da vacina,* elaborado em fevereiro de 1941, a descrição detalhada das etapas de preparação da vacina tinha por objetivo "permitir a todos conhecer exatamente qual técnica foi usada na produção de cada lote". Mudanças podiam se tornar necessárias, mas não devia haver desvio, "ainda que ligeiro, da técnica padrão aprovada ... sem prévia aprovação por escrito do diretor do laboratório". Sempre que se efetuassem mudanças, elas teriam de ser descritas como revisão da técnica existente. As páginas do manual tinham a data de janeiro de 1941. As páginas revisadas receberiam os números correspondentes às páginas substituídas, anotando-se no topo a data de revisão.[2]

Este documento constitui, assim, uma excelente via para ingressarmos no laboratório e examinarmos mais de perto o modo como era fabricada a vacina. Os problemas e as soluções que se sucedem em encadeamento tão límpido nos trabalhos publicados, *a posteriori*, pelos técnicos e dirigentes do serviço e pelos historiadores da medicina, aparecem de forma mais desordenada, ou menos estável, nos registros elaborados por aqueles que suavam a camisa para manter as partes do complexo sistema funcionando adequadamente.

Verificamos, então, a partir das sucessivas revisões feitas entre janeiro de 1941 e agosto de 1942, que nesse período coexistiram técnicas diversas em certas etapas do processo e coexistiam, inclusive, três tipos de vacina: aquela ainda com soro, filtrada e sem filtragem, e a vacina sem soro e sem filtragem, em vias de prevalecer.

Tentaremos recuperar a história do processo de produção da vacina, combinando os dados fornecidos pelo manual de 1941 com trabalhos similares que nos fornecem 'cortes' relativos ao processo em curso em 1956 e na atualidade. Relatórios, diários e artigos publicados pelos técnicos que lidaram com a vacina, especialmente Henrique de Azevedo Penna, nos mostram a dinâmica da implementação de novas soluções, com os ensaios e erros, os becos sem saída, no tempo decorrido entre a fixação das sucessivas técnicas padrão.

Até a implantação definitiva do sistema de lotes semente, em 1944, a seleção, importação e replicação das cepas, também chamadas estirpes, raças ou amostras, do vírus 17D; o cuidadoso registro das subculturas passadas e presentes usadas no preparo da vacina constituíam não uma etapa do processo produtivo, mas um conjunto de operações trabalhosas e, problemáticas. O 17D referido nos textos destinados ao público externo ao laboratório era uma abstração: as subamostras do vírus formavam uma galhada complexa e, nos meios de cultura onde esses ramos se perpetuavam e multiplicavam, os vírus constituíam microcosmos vivos nem sempre estáveis ou previsíveis. Toda vez que aparecia uma discrepância no comportamento esperado, tornava-se necessário remontar aos ascendentes dos espécimes usados na fabricação dos lotes problemáticos, e se enveredava por uma teia cada vez mais densa de pessoas, artefatos, laboratórios, variáveis condições e meios de cultura...

O *Manual da vacina* apresentava a genealogia das diversas subamostras empregadas no preparo de vacinas no Brasil. Essas derivações da cepa original do 17D eram identificadas por símbolos que designavam a origem e a técnica de manutenção do vírus, assim como o número aproximado de subculturas ou passagens que havia sofrido.[3] O quadro que vemos a seguir, e as informações complementares contidas no manual começaram a ser elaborados em janeiro de 1941 e sofreram revisões em 16 de abril e 27 de novembro de 1942. O quadro de derivações de subamostras ficou pronto em 17 de abril de 1943. As revisões refletem as mudanças efetuadas em decorrência da baixa da potência da vacina, do surto de icterícia e das encefalites, que levaram à implantação do sistema de lotes semente.

Derivação de subamostras do vírus 17D usadas no Brasil [4]

Símbolo	Descrição
17D baixa s.c.	Vírus trazido de Nova York em 1937, por H. H. Smith, sob a forma de subcultura 150 da série 17D. No Rio de Janeiro, o cultivo prosseguiu até a subcultura 243. As subculturas 235 a 243, em tecido, foram usadas em vacinas. Duas derivações dessa série, partindo das subculturas 200 e 190, prosseguindo em embrião, foram designadas como 17D2 Rio e 17D3 Rio.
17D2 baixa s.c.	Derivação da 17D baixa s.c. na subcultura 200. Considerada especialmente interessante, porque parecia ser bastante diferente da 17D baixa s.c.
17D3 baixa s.c.	Ramo que se desprendeu na subcultura 190. Só prepararam vacina com as subculturas 196 a 219.
17DD-NY 102	Importação em janeiro de 1940, de Nova York, sob a forma de lote 102. Preparado com a subcultura 212 (em tecido) do 17DD. As culturas em série prosseguiram no Rio de Janeiro até a s.c. 249.
17-NY 104	Importado também em janeiro de 1940, de Nova York, como lote 104, preparado com a subcultura 223 (em tecido) de 17D. No Rio, houve quatro ou cinco passagens adicionais em embriões para produção de vacinas.
17D-NY 310	Importado de Nova York em novembro de 1941, sob a forma de lotes 310, 312 e 318. Derivação em pequeno número de passagens seriadas em embrião de galinha da s.c. 225 do 17D.
17DD baixa s.c.	A subamostra 17DD foi trazida de Nova York, em 1937, pelo dr. H. H. Smith, sob forma de subcultura 229 da série 17DD, e de vacina NY 41, preparada com essa mesma subcultura. No Rio de Janeiro, prosseguiram as culturas em tecido, considerando-se como pertencentes à raça 17DD baixa as culturas compreendidas entre 229 e 255. Foi feita uma ou outra passagem por embriões em desenvolvimento, não mais do que cinco, em série, em 1937 e 1938. Mas a linha principal foi através de culturas de tecido. Com material da mesma origem, (vacina NY 41, diretamente ou depois da passagem por embriões em desenvolvimento), foram iniciadas, a partir de 1940, várias séries de culturas que receberam a identificação de 17DD1 a 17DD8. Toda vez que uma delas atingia a proximidade da subcultura 250, era interrompida, iniciando-se a série seguinte, com material de subcultura aproximadamente 230. Todas essas derivações eram consideradas como sub-raça de 17DD baixa.
17DD alta s.c.	Os vírus das subculturas acima de 300 foram considerados da raça 17DD alta. Alguns lotes de vacina foram preparados a partir de pequenas derivações (uma ou duas passagens) em embriões de galinha.
EP baixa pass.	Vírus trazido de Nova York, sob forma de material seco da subcultura 229 da série 17DD. Foi mantido no laboratório do Rio de Janeiro, *in vitro*, em tecido embrionário desnervado por 14 subculturas, e depois por passagens em embriões de galinha. Vacinas começaram a ser preparadas com material proveniente da 35ª à 40ª passagem em ovo. Essa é a subamostra em uso ainda hoje em Bio-Manguinhos, já que neste intervalo, e com esse material, foi implantado definitivamente o sistema de lotes semente.
EP alta pass.	Material com mais de 76 passagens por embriões de galinha. A série de passagens foi interrompida na subcultura nº 150.

Quadro demonstrativo das derivações das subamostras do vírus 17D em uso no Brasil, diferenciando as passagens feitas em cultura de tecido das realizadas em embrião de galinha. 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/ Bio-Manguinhos/Fiocruz

De acordo com a descrição elaborada por Penna em 1956 (pp. 70-2), há vários anos o Laboratório do Rio de Janeiro vinha usando a subcepa “EP baixa pass” ou “17 dd-low EP”, devido à sua alta “imunogenicidade”, ao fato de não apresentar propriedades encefalitogênicas e de não estar associada à produção de icterícia.

A adoção desta subamostra está relacionada à implantação do sistema de lotes semente, cuja finalidade, como dissemos, era manter o vírus vacinal o mais uniforme possível, limitando a um mínimo o número de passagens e, com isso, o risco de possíveis mutações. O sistema era constituído de um lote fonte, também chamado *master*, que, após uma passagem em ovos embrionados, dava origem a vários lotes primários, os quais, por mais uma passagem, engendravam muitos mais lotes secundários que serviam como fonte de vírus para a produção da vacina, numa última passagem pelos embriões de galinha. Assim, de 1944 até hoje, vem sendo mantido o mesmo número de passagens. Os lotes semente primário e secundário atualmente em uso correspondem, respectivamente, à 41ª e 42ª passagem em embrião de galinha, e conseqüentemente às 284ª e 285ª subculturas da cepa 17D original. Todos os lotes de vacina antiamarílica produzidos em Bio-Manguinhos correspondem à 43ª passagem em embrião de galinha e à subcultura 286 do vírus 17D original. Ver Sistema de lotes-semente de febre amarela 17DD.

Se os leitores observarem o quadro das derivações das subamostras do vírus 17D usadas no Brasil, observarão que as passagens do vírus foram mantidas, durante certo tempo, dentro daqueles limites fixados em 1939 (entre subcultura 229 e 255), formando a série de oito seguimentos paralelos que o quadro identifica como “17DD low”. Dessa faixa despreendeu-se a série de passagens em ovos embrionados (EP) que foi ‘imobilizada’ pelo sistema de lotes semente nesse novo patamar de subculturas. Até chegar-se à definitiva implantação desse sistema, durante as crises de 1939 a 1942, testaram-se várias outras subamostras trazidas de Nova York. Em janeiro de 1940, vieram os lotes 102 e 104, que foram usados em provas de campo e como ‘semente’ para preparar vacinas. O quadro de “Derivação de subamostras do 17D usadas no Brasil”, na versão consolidada em 17.4.1943, registra como 17D-NY 310 o vírus recebido de Nova York em 21 de novembro de 1941, sob forma de lotes vacina 310, 312 e 318, preparados a partir de material derivado da vacina 88 da Colômbia. Em 1941 e 1942, os técnicos dos laboratórios nova-iorquino e carioca trocaram diversas cartas com o intuito de determinar a origem dos lotes recém-importados.[5] Pedimos licença aos leitores para resgatar detalhes desta história, para que vejam como era complexa a genealogia dos vírus utilizados no Brasil, antes de cristalizar-se o sistema de lotes semente.

O lote 310 — testado, como vimos, em Guaxupé — descendia de uma subamostra do 17D denominada 17D 204. Depois de formada, continuaram a se fazer sucessivos cultivos em tecido; a 221ª passagem foi usada para inocular ovos, e o vírus colhido nestes embriões deu origem ao lote NY 75, e a uma vacina constituída de 20% de suco de embrião de galinha e 80% de soro humano normal, não diluído. Em maio de 1938, o laboratório de Nova York enviou a Bogotá 340 tubos dessa vacina. O vírus passou por mais quatro subculturas. A partir da 225ª (isto é, a 4ª na série Bogotá), foi inoculado num lote de ovos, originando-se o lote Bogotá 70, o qual, por sua vez, serviu de semente para os lotes Bogotá 88 e 90, em cuja produção foram usados 10% de embrião de galinha em suspensão e 90% de soro humano normal inativado, sem filtragem.

Em agosto de 1940, os dois lotes foram enviados a Nova York e, em janeiro de 1941, o Bogotá 88 foi semente para a produção da vacina Nova York lote 147-1, constituída de 20% de embrião de galinha e 80% de soro humano normal inativado. Este lote deu origem a diversos outros, inclusive os de número 310, 312 e 318, enviados ao Rio de Janeiro em 1941 (*Manual da vacina*, p. 4-B-b).

Os lotes de vacina 102 e 104, importados um ano antes, originaram-se de sementes diferentes. O primeiro proviera da subamostra 17DD-212-1E (de *one egg*, um ovo, em inglês). A série 17DD em cultura de tecido foi iniciada em 9 de julho de 1936, usando-se como inóculo a 196ª subcultura da amostra 17D cultivada em tecido e reidratada. As primeiras culturas do

17DD foram denominadas "17DD — 197ª subcultura" e assim sucessivamente. Essa série continuou a ser cultivada em paralelo à série original do 17D. Em 3 de setembro de 1936, a 212ª subcultura do 17DD foi congelada e dessecada. Três anos depois (13.10.1939), parte dela foi reidratada e inoculada em embriões de galinha. O vírus assim obtido chamou-se 17DD-212-1E. Este lote foi dessecado e armazenado até 8 de janeiro de 1940, quando serviu como semente para a inoculação de embriões que deram origem ao lote 102.

A "vacina lote 104" ou 17D-NY 104, testada no 10º Regimento de Infantaria em Belo Horizonte, pertencia à série original de culturas do 17D. Em 18 de setembro de 1936, a 223ª subcultura foi congelada e dessecada. Em 13 de outubro de 1939, parte dela foi reidratada e inoculada em embriões de galinha. O vírus originário dessa passagem recebeu o rótulo 17D-223-1E. Em 22 de janeiro de 1940, serviu de semente para a inoculação de embriões que geraram o lote 104 (p. 4-B-b).

A adoção do sistema de lotes semente simplificou isso tudo, criando um sistema mais estável, mais fácil de controlar, com apenas duas gerações sempre ancoradas numa matriz estável por tão longo tempo que podia ser considerada quase imutável. Adotado universalmente na produção de outras vacinas, o sistema de lotes semente possibilitou muito maior controle das mutações genéticas dos vírus vacinais, da imunidade e das reações que induzem, facilitando a padronização de metodologias de produção e de controle em laboratório e em campo. Mas foi só em 1944 que a subamostra 17DD E.P passou a ser "a única empregada em vacinações", depois de novos estudos de antigenicidade feitos no Espírito Santo e no sul da Bahia, na zona do cacau, às margens da estrada de ferro que dava acesso a Ilhéus ("Relatório de atividades da Seção de Vacina", 1.1- 30.6.1944). No relatório correspondente ao período de janeiro a junho de 1945, consta que estava em curso um programa experimental em tropas do Exército, visando a comparar a antigenicidade da amostra 17D utilizada pelo laboratório de Nova York com a de um lote produzido no Rio de Janeiro pelo sistema de lotes semente.[6] Em junho de 1946, Aguiar e Fonseca da Cunha partiram para Santos com as vacinas do Rio de Janeiro e de Nova York. Recolheram amostras de sangue de trezentas pessoas antes de vacinar duzentas com o imunizante brasileiro e cem com o norte-americano. Um mês depois, voltaram àquela cidade para colher sangue e comparar os anticorpos presentes nas duas amostras ("Resumo de atividades do laboratório" em 1946). Tudo indica que os resultados não foram muito bons, ou foram contraditórios, e em meados de 1947 amostras do soro colhido em Santos foram submetidas a novas provas de proteção no Rio de Janeiro e em Nova York, verificando-se que a imunidade obtida não era satisfatória, "tendo sido, portanto, confirmadas as conclusões a que já se havia chegado de que o vírus 17D modificou-se na sua antigenicidade".[7]

A deficiência se verificara tanto na subamostra local como naquela do laboratório da Fundação Rockefeller. Supondo que isso se devesse às passagens efetuadas durante tantos anos com o objetivo de reproduzir o vírus, os técnicos do Rio de Janeiro decidiram reviver material dessecado e preservado desde 1937. As propriedades imunizantes dessa subamostra do 17D foram testadas em Araraquara, em 150 pessoas, tendo-se colhido amostras de sangue antes e depois da vacinação para compará-las quanto ao teor em anticorpos capazes de neutralizar a ação do vírus não atenuado em camundongos e macacos ("Resumo de atividades do laboratório" em 1947).

Em junho de 1948, o laboratório do Rio de Janeiro recebeu de Nova York duas ampolas de vacina preparadas com vírus neurotrópico francês do dr. Peltier, e outras duas preparadas por Theiler, em Nova York, inoculando o mesmo vírus em embriões de galinha. Com este material, chegou a ser feito um lote de vacina "para emprego eventual no Brasil, caso haja indicação".[8] Não consta que tenha havido.

Preparação do inóculo

Em janeiro de 1942, Henrique Penna escreveu em seu *Diário* (p. 1): "Durante as últimas semanas, tenho dedicado todo o meu tempo a modificações da técnica de preparação da vacina tendentes a aperfeiçoá-la". Coexistiam, então, no

laboratório do Rio de Janeiro técnicas que estavam prestes a ser suprimidas e técnicas novas, que ainda não tinham suplantado completamente as antigas. O sistema de lotes semente ainda não desalojara o sistema de replicação contínua, que acabava de ser responsabilizado pelas encefalites pós-vacinais.

Cultivava-se o vírus em ovos embrionados, mas as passagens em série por culturas em tecido, *in vitro*, ainda constituíam fonte constante de material fresco ou dessecado para inocular em ovos e produzir vacina, requerendo, neste caso, o uso de soro humano (supostamente) normal.

O vírus necessita de células vivas para se multiplicar. Nas culturas *in vitro*, provinham de embriões de galinha. Depois de oito a dez dias de incubação, eram retirados dos ovos e lavados em solução isotônica de cloreto de sódio (NaCl). Eliminava-se o sistema nervoso, removendo-se a cabeça e a espinha dorsal, e cortava-se o resto do embrião em pedaços pequenos.

O vírus provinha de uma subcultura anterior. O material já infectado existente nos frascos onde ela fora feita (frascos de Erlenmeyer de 50 c.c.) era centrifugado para que os fragmentos de tecido fossem ao fundo, e se pudesse aspirar o líquido sobrenadante, repleto de vírus.

Os pedaços de embrião que iam servir à nova cultura eram imersos num líquido formado pela mistura de solução de Tyrode[9] e 10% de soro humano normal, previamente aquecido a 56°C, por duas horas, e em seguida filtrado através de discos de Seitz, supondo-se que isso "inativasse" qualquer microrganismo contaminante. O soro devia, ainda, ter prova de proteção negativa; não podia conter anticorpos da febre amarela, o que significa que não devia oferecer proteção alguma ao camundongo ou macaco injetado com este soro e, em seguida, com material virulento.

Imediatamente antes de iniciar-se o cultivo *in vitro* do vírus, a mistura de soro-Tyrode era filtrada através de disco de Seitz e distribuída em volumes de 4 c.c., em seis a oito frascos de cultura numerados. Com uma pipeta Pasteur, depositava-se o tecido em cada frasco e se adicionava o inóculo: 1 c.c. do líquido sobrenadante do frasco de número correspondente da subcultura anterior. Os frascos da nova subcultura eram postos na estufa de incubação, a 38°C. Obtinha-se a maior concentração de vírus 48 horas depois, mas, na prática, as passagens duravam de três a quatro dias.[10]

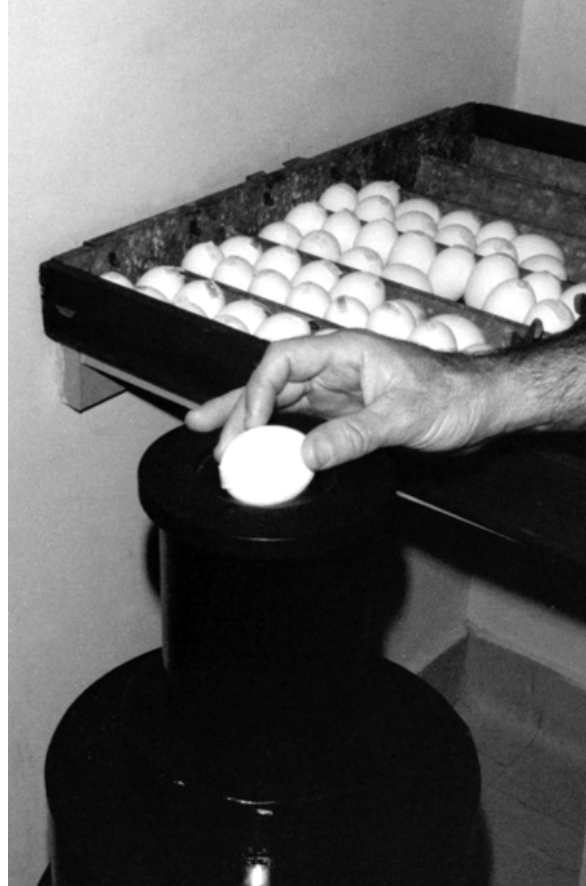
Filtro Seitz grande para soro ou vacina. Rio de Janeiro, 1941-1943. Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Quando se iniciou a produção de vacinas em grande escala no laboratório do Rio de Janeiro, adotou-se outro método de cultivo do vírus – em ovos embrionados, que descreveremos adiante. Os dois métodos coexistiam em 1942, predominando, no entanto, o segundo, que permitia obter maior quantidade de material virulento e maior concentração de vírus no líquido vacínico. Tinha muitas outras vantagens em relação ao método

anterior, que além de proporcionar menor rendimento, exigia numerosas e complexas manipulações de toda a vidraria mobilizada para o cultivo do vírus, o que favorecia, inclusive, as contaminações

Em abril de 1942, data de revisão da parte do *Manual da vacina* correspondente a esta operação, ainda se usava “com freqüência, embora sem regularidade”, vacinas não diluídas, cultivadas por ambos os métodos, como inóculos para a obtenção de novas vacinas. Para evitar que ocorressem outras mutações no vírus em decorrência das passagens seriadas em embrião, tomava-se agora o cuidado de evitar cadeias com mais de cinco passagens.

O sistema de lotes ‘semente’ já estava sendo implementado. Como dissemos, as múltiplas passagens, nesse caso, ficavam adstritas a apenas três patamares. O chamado “lote primário” era feito com uma vacina que envolvera o uso de soro humano nas subculturas ascendentes, mas que tivera este componente eliminado nas subculturas posteriores à escolha do lote para servir de inóculo em ovos que geravam lotes semente secundários. Estes eram usados exclusivamente como fonte de vírus para os lotes efetivamente destinados à vacinação humana. Muitos lotes secundários — no caso do 17 dd-low EP, correspondentes à 42ª passagem em embrião de galinha e às 285ª subcultura da cepa 17D original — podiam ser preparados a partir do lote primário, correspondente à passagem e subcultura imediatamente anterior. Além de evitar o uso de vírus cultivado em tecido com soro, era possível preparar um número quase ilimitado de lotes de vacina com vírus do mesmo nível de subcultura, reduzindo ao mínimo a possibilidade de que ocorressem mutações. Os lotes semente eram — e são ainda — preparados da mesma maneira que os lotes vacina.[11]

Atualmente, os lotes semente secundários são submetidos aos mesmos testes que se aplicam aos lotes de vacina, e a um controle suplementar: o teste de neurovirulência e viscerotropismo em macacos suscetíveis à febre amarela, de acordo com a norma técnica estabelecida pela Organização Mundial de Saúde em 1998.[12]

Durante os oito ou nove dias que antecedem a inoculação, os ovos são analisados por transiluminação, num procedimento chamado ovoscopia, em três oportunidades: assim que são recebidos no laboratório, no quinto dia e ao final do período de incubação. A finalidade do exame é verificar o estado geral do ovo e do embrião que, se não for satisfatório, resulta em descarte. Os ovos aprovados estão aptos para receber o inóculo. Rio de Janeiro, RJ, década de 1970.
Álbum LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Aquisição e incubação dos ovos

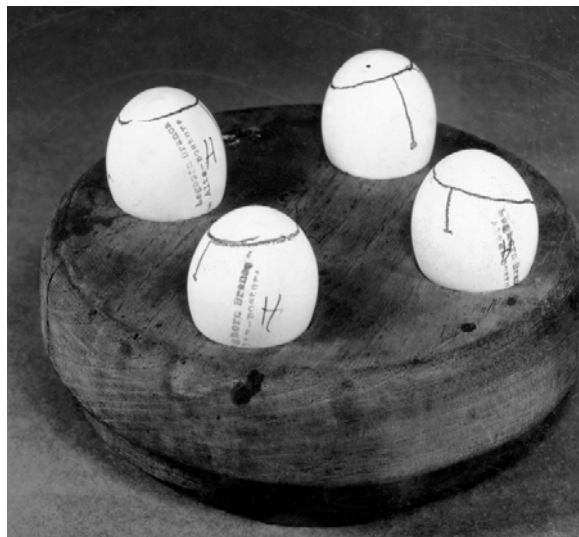
Os ovos utilizados na fabricação da vacina eram fornecidos, semanalmente, por uma granja comum, variando o número de acordo com a fertilidade presumida e a produção programada. Ao chegarem, eram examinados à contraluz — diz-se ‘ovoscopia por transiluminação’ —, eliminando-se os que já continham embriões formados. Logo se comprariam somente ovos brancos

leghorn, mais fáceis de observar, com até uma semana de idade (Penna, 1956, p. 69). Os lotes de ovos eram numerados e armazenados a cerca de 20°C. No dia seguinte à sua chegada, providenciava-se a incubação. Bandejas com capacidade para sessenta a setenta unidades eram apoiadas em armações de madeira nas paredes do quarto de incubação, com renovação de ar e controle de umidade. Esta era mantida a 50% e, diariamente, se abria a porta do quarto por cerca de uma hora, pois se havia constatado que um curto resfriamento diário dos embriões estimulava seu crescimento.

O tamanho dos lotes incubados dependia da quantidade de vacina que se queria produzir e da fertilidade dos ovos, que era geralmente de 80%, diminuindo no verão para 50%, às vezes menos. Em 1942, para se obter um lote com 900 c.c. de vacina feita com soro humano, inoculavam-se aproximadamente 160 embriões, o que requeria a incubação de duzentos a trezentos ovos. Com o novo tipo de vacina sem a adição de soro, era preciso inocular trezentos embriões de cada vez, o que requeria o dobro de ovos.

Em 1956, já se havia estabelecido que a fertilidade não podia ser inferior a 70%, de maneira a economizar espaço de incubação. Normatizou-se, também, o tamanho dos ovos: não podiam — e essa regra vale ainda hoje — atravessar uma abertura de 4 cm de diâmetro, pois ovos menores não se sustentariam nos anéis de borracha do aparelho Penna-Picckels, que passara a ser usado para a remoção dos embriões. O laboratório consumia, então, dois mil ovos por semana (Penna, 1956, p. 69). Atualmente, são oito mil, com menos de cinco dias de postura, limpos já na granja, acondicionados em caixa de papelão com baixa concentração de formol. Desde 1982, Bio-Manguinhos utiliza somente os chamados ovos SPF — *Specific Pathogenic Free*, ou livres de agentes infecciosos específicos. Quinze vezes mais caros, mas permitindo o controle de quinze vírus aviários que contaminam ovos normais, são produzidos por uma única granja, que detém total controle do mercado.

A incubação a 37,8°C durava oito a nove dias. No quinto dia, submetiam-se os ovos à transiluminação e se retiravam os "brancos" (estéreis) e os que continham embriões mortos. Em 1942 e ainda em 1956, era preciso girar os ovos todos os dias, manualmente, durante o período de incubação. No oitavo ou nono dia, eram de novo examinados à contraluz. Mais embriões mortos eram descartados, marcando-se com lápis, na casca dos ovos aproveitados, a posição do embrião vivo e da câmara de ar que o envolvia. Os ovos eram mantidos com a face marcada para cima até a manhã seguinte, quando eram novamente examinados para se eliminar, ainda uma vez, quaisquer embriões mortos.

Hoje, realizam-se duas incubações semanais, de nove dias, em aparelhos muito mais sofisticados que garantem temperatura de 37,8°C, umidade interna de 55% a 60% e viragem automática dos ovos. Antes de cada operação, é feita a descontaminação das incubadoras por fumigação com solução de formol e permanganato de potássio.

Suporte rotativo com ovos prontos para serem inoculados com o vírus vacínico. Antes, esses ovos passaram por nova ovoscopia, que permitiu marcar com lápis, sobre a casca, a posição da câmara de ar e do embrião. A marca deve ser mantida para cima, quando da inoculação. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Inoculação dos embriões no ambiente à prova de poeira. Perfura-se a casca com estilete, através de uma gota de tintura de iodo posta sobre a câmara de ar, e injeta-se, próximo ao embrião, 0,06 cc do material que serve de fonte de vírus. Após o procedimento, faz-se a selagem do orifício. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/ LAFA/ Bio-Manguinhos/ Fiocruz

Inoculação dos ovos

Começava a segunda etapa do processo, a inoculação dos ovos, no ambiente mais protegido do laboratório, o "quarto à prova de poeiras". Os ovos eram colocados em suportes rotativos com capacidade para quatro unidades em pé, com a extremidade mais larga — aquela marcada a lápis — para cima. Pingava-se aí uma gota de tintura de iodo, para esterilizar o local onde a casca era perfurada por meio de um estilete. Feito isso, era introduzida no mesmo orifício uma agulha que se aproximava do embrião, após ter perfurado a membrana interna da câmara de ar, injetando-se 0,06 c.c. de um dos inóculos descritos acima.

O *Diário* de Henrique Pena nos revela os esforços que fazia em 1941-42 para aperfeiçoar este método, que tinha inconvenientes: morriam muitos embriões atingidos pelo iodo ou contaminados por bactérias, o que Penna atribuía à inadequada desinfecção dos ovos e ao pó contaminado da casca que penetrava durante a perfuração.

Ele buscava uma maneira de fazer a inoculação que dispensasse o uso do desinfetante, assegurando, porém, a assepsia da casca antes da introdução da agulha. Fez diversas experiências com um maçarico antes de chegar ao procedimento padrão. Primeiro, usou a chama para perfurar a casca, sobre a câmara de ar, efetuando a injeção através desse orifício, mas com freqüência o aquecimento do ar contido na câmara que envolvia o embrião fazia a casca estalar. Tentou, então, diminuir a pressão interna fazendo antes um furo no lado oposto àquele onde aplicava a chama do maçarico e, em seguida, a agulha de inoculação. Verificou que o pó de casca resultante do primeiro furo penetrava na câmara de ar pelo orifício da agulha, contaminando o embrião. Penna tentou, ainda, afinar a casca

em determinado ponto, com esmeril de dentista, até que a membrana ficasse quase exposta. A chama do maçarico podia ser aplicada mais rapidamente, para eliminar essa frágil barreira, evitando, assim, que o calor danificasse o ovo.[13]

A técnica vigente a partir de 31 de março de 1942 consistia no uso da chama do maçarico de oxi-acetileno para perfurar a casca (*Manual da vacina,* p. 10). O segmento queimado esboroava-se com facilidade, permitindo a penetração da agulha de inoculação de 1/4 de cc, acoplada à seringa originalmente desenhada para aplicar tuberculina. O orifício era fechado com uma mistura de parafina e breu.

O relato de 1956 (Penna, pp. 69-70) revela outras mudanças relacionadas à preocupação com a assepsia e a produtividade. Cada sublote com cerca de cem embriões era processado independentemente, até que os testes bacteriológicos comprovassem sua esterilidade. Os ovos eram arrumados em suportes de madeira, agora com capacidade para sustentar oito unidades, na mesma posição. Uma pequena área da casca era pintada com tintura de mertiolato, e os suportes eram impelidos através de uma porta dupla que se abria na altura de uma mesa comprida, na sala à prova de poeiras, onde seis pessoas executavam as operações manuais em fluxo contínuo. Uma queimava com o maçarico a oxigênio uma área de alguns milímetros na parte da casca do ovo pintada com mertiolato. Outro perfurava a casca com um instrumento pontiagudo que, de oito em oito ovos, era mergulhado num recipiente com álcool e flambado. O terceiro operador introduzia a agulha de inoculação, montada numa seringa de aplicar tuberculina, e injetava na cavidade amniótica, nas proximidades do embrião, os mesmos 0,06 c.c. de inóculo. A cada oito ovos, a seringa era substituída. Dois operadores selavam os ovos com cera quente, e o sexto preenchia as seringas.

Hoje, as operações são as mesmas, com idêntica feição manufatureira, ainda que transcorram em ambiente provido de dispositivos tecnologicamente mais sofisticados e sujeito a regras de conduta e indumentária muito mais rigorosas, visando a obter o máximo de assepsia.

Inoculação de ovos na sala à prova de poeira, verificando-se algumas inovações, como o fluxo contínuo dos ovos, que são manipulados por diferentes operadores.
Rio de Janeiro, RJ, 1956.
Penna, 1956, p. 70

Os suportes com os ovos desinfetados com tintura de iodo são transferidos para a chamada "área biolimpa" através de um *pass through*, que funciona de modo parecido com a porta dupla mencionada acima, barrando, porém, mais eficazmente os contaminantes do ambiente externo, graças sobretudo à pressão negativa mantida na sala onde se efetua a inoculação. O estilete usado para perfurar a casca é limpo a cada dez ovos, em solução de álcool iodado. A seringa tuberculínica, substituída a cada 16 ovos, introduz diretamente na cavidade vitelina mais ou menos 1000 PFU de suspensão viral, preparada a partir do lote semente secundário diluído em solução salina a 0,85% (PFU ou Plaque Forming Units é o método de titulação em cultura de células que substituiu, nos anos 1980, o antigo método de doses letais em camundongos, como mostramos no final do capítulo quatro). O material usado para selar o orifício é cola plástica misturada com gotas de fenol.

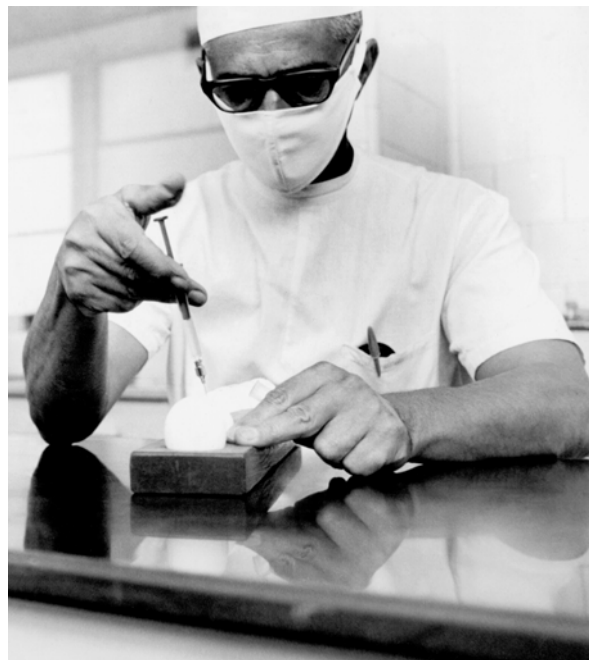
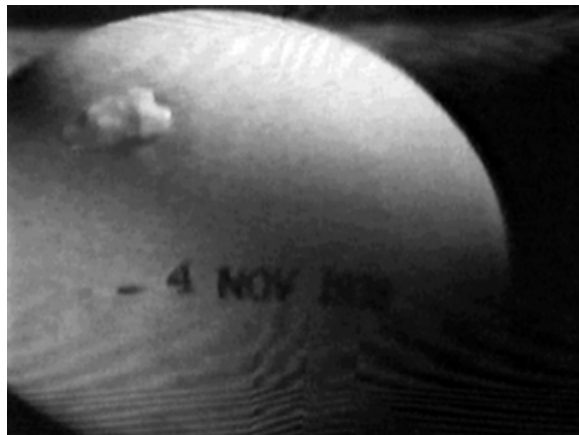
Da suspensão de inóculo é retirada amostra para teste de esterilidade bacteriana e fúngica. Em 1941-42, quando os níveis

Os ovos a inocular são dispostos em blocos de madeira, contendo cada qual oito unidades, na posição vertical, com a parte mais larga para cima. Uma pequena área da casca, no topo do ovo, é marcada com tintura de mertiolate e os blocos de madeira são conduzidos através da porta dupla para a sala à prova de poeira, onde se processa a inoculação.
Rio de Janeiro, RJ, década de 1970.
LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Preparação dos ovos para inoculação. A chama do maçarico fragiliza a casca no ponto onde penetrará a agulha de inoculação.
Rio de Janeiro, década de 1960.
Álbum LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Preparação das seringas que são preenchidas com o vírus vacinal a ser inoculado nos ovos.
Rio de Janeiro, RJ, década de 1970.
LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

de contaminação eram muito mais altos, o operador depositava 1c.c. do material utilizado como fonte de vírus num balão contendo caldo glicosado, antes de encher a primeira seringa para inocular os ovos, e repetia a operação com o material restante, depois de encher a última seringa.

Os ovos inoculados eram levados de volta à câmara ou quarto de incubação e lá permaneciam por mais três ou quatro dias, à mesma temperatura (37,8°C). Existia uma relação entre a concentração (título) de vírus no inóculo e o dia em que ela atingia o máximo nos embriões. A relação variava conforme a amostra de 17D utilizada e, por isso, só era possível determiná-la empiricamente, de acordo com o lote que fornecia o inóculo (*Manual da vacina*, pp.10-11). Após a adoção da cepa EP, a técnica padrão incorporou uma regra mais precisa: "Não menos que 5.000 LD_{50} devem ser injetados em cada ovo, se o período de incubação pós-inoculação for de três dias. Em alguns laboratórios, admitem-se quatro dias ... Neste caso, a concentração de vírus no inóculo deve ser menor, para evitar excessiva mortalidade, e o período de incubação pré-inoculação não deve exceder oito dias, de modo a manter a idade dos embriões, à época da colheita, abaixo de 12 dias" (Penna, 1956, p.72).

LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

À esquerda, inoculação direta na cavidade amniótica, na direção do embrião, mas sem tocá-lo. Morriam cerca de 25% dos embriões por traumatismo causado pela agulha de inoculação. Em 1961, Alberto Romeu Nicolau adotou nova técnica e passou a inocular o vírus na cavidade vitelina, com agulha de menor tamanho. A mortalidade caiu para 5 a 10%, e se obteve título viral mais uniforme na polpa embriônica. Os ovos eram carimbados com a data do início da incubação, e formavam sublotes, que tinham o número do lote seguido de uma letra. Na imagem acima, vê-se um ovo com carimbo da data da sua incubação, 04 de novembro de 1939. A cola selando o orifício resultante da perfuração da agulha mostra que se trata de ovo já inoculado, em fase de incubação, visando obter a maturidade do embrião e o momento adequado para se proceder à sua coleta, com maior concentração de vírus para a confecção da vacina.
Rio de Janeiro, RJ, 1939.

Filme Preparação da vacina de febre amarela/Cinemateca Brasileira

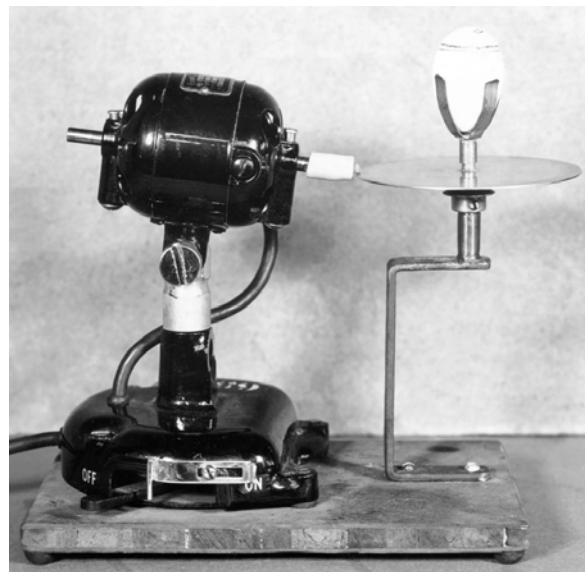
Coleta dos embriões

Terminado o segundo período de incubação, destruíam-se os ovos com embriões mortos e transportavam-se os outros para o quarto à prova de poeiras, para serem abertos. Pelo processo primitivo, associado à produção da vacina com soro humano e filtragem, as cascas eram abertas com tesoura, perto da margem da bolsa de ar, depois de lavadas com iodo e álcool. Os embriões eram retirados com pinça, colocados em placas de Petri para serem pesados e, em seguida, triturados.

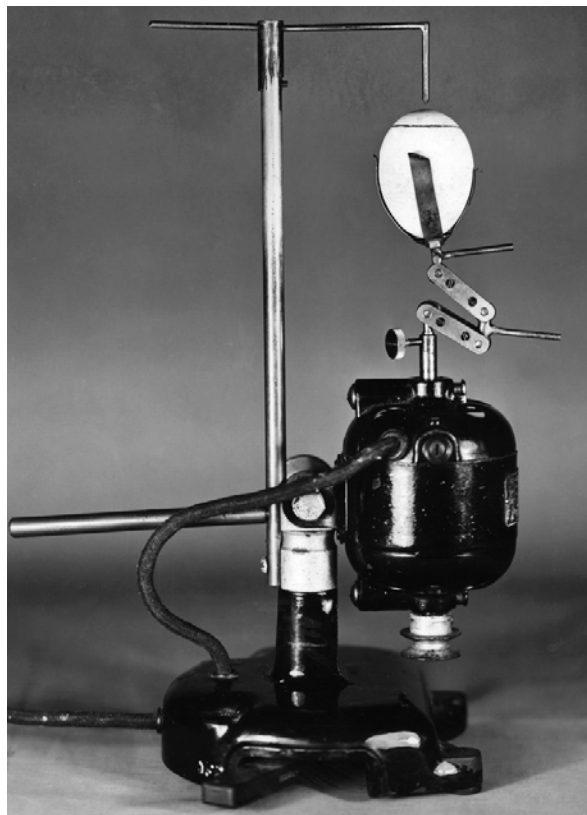
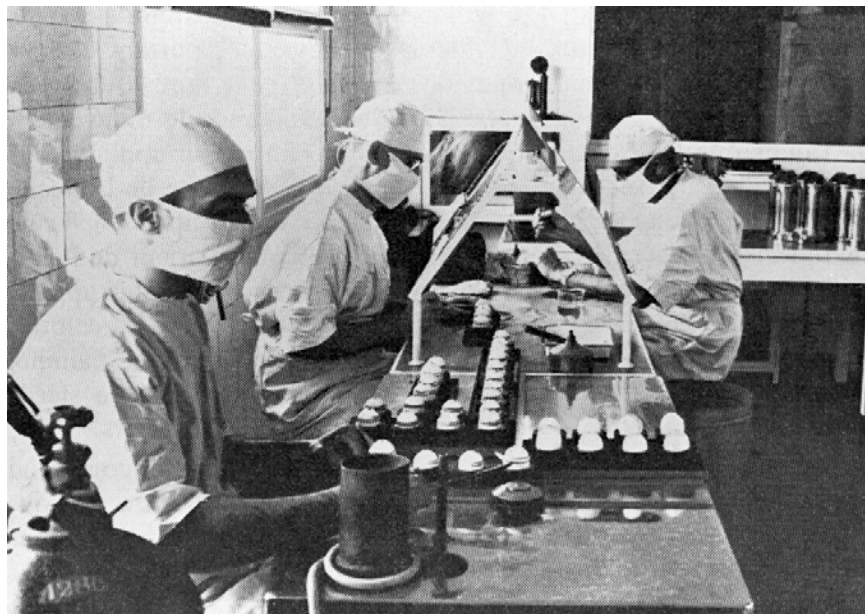
O soro humano era necessário para a filtragem do vírus, feita através de disco de Seitz. Quando se decidiu suprimir o soro, o primeiro problema que se apresentou foi a eliminação do processo de filtragem e, por conseqüência, o desenvolvimento de um método de colheita mais asséptica dos embriões inoculados com o vírus.

Na verdade, a filtragem tinha, por si mesma, alguns inconvenientes. Além de reter contaminantes e partículas indesejáveis, retinha quantidades variáveis de vírus e entupia quando a proporção de tecido de embrião dissolvido em soro ultrapassava 15% da solução.

Em trabalho publicado em agosto de 1939 (pp. 589-92), Henrique Penna descrevia a técnica e o aparelho que desenvolvera para diminuir a contaminação dos embriões na hora de retirá-los de dentro do ovo. A casca passou a ser cortada com a chama do maçarico oxi-acetilênico, em dois tempos: aplicava-se inicialmente a chama na parte superior do ovo, bem no centro da bolsa de ar, para abrir um furo que desse vazão ao ar aquecido durante a aplicação subseqüente da chama ao redor do ovo, logo abaixo da margem da bolsa de ar, enquanto girava o suporte adaptado a um motor elétrico, na vertical. Removia-se, então, a calota que cobria o pólo do ovo e se extraía o embrião com um gancho de arame especial.

Em 27 de janeiro de 1942, foi utilizada uma versão modificada do aparelho, que imprimia rotação mais lenta e uniforme ao ovo, permitindo que se aplicasse tangencialmente a chama do maçarico para queimar a circunferência da bolsa de ar.

Ovo no suporte, pronto para ser aberto com a chama do maçarico. O aparelho usado desde 9 de janeiro de 1942 é uma modificação do original descrito em American Journal of Tropical Medicine (1939). Consta de um suporte para o ovo, montado sobre um eixo vertical, capaz de entrar em rotação lenta por meio de motor elétrico a ele ligado por transmissão de atrito. A velocidade de rotação é de 60 rpm. A casca de ovo é cortada abaixo da inserção da câmara de ar. Modelo utilizado no laboratório até o final da II Guerra Mundial. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

A descrição de 1956 nos mostra uma linha de montagem um pouco mais sofisticada. Depois que se fazia a triagem dos embriões mortos, os ovos eram colocados num *freezer* a -20°C, e lá permaneciam por meia hora, no mínimo (Penna, 1956, p. 73). Em seguida, eram colocados em bandejas metálicas providas, agora, de quatro anéis de borracha móveis, acionados por um mecanismo de rotação.[14] À medida que giravam os anéis com os ovos, um de cada vez, o operador aplicava a chama do maçarico tangencialmente, queimando um círculo na margem da bolsa de ar, sem aquecer demais o

interior do ovo. Outro operador levantava os tampos das cascas e expunha os embriões com uma espátula esterilizada por flambagem. O operador seguinte removia os embriões com fórceps também esterilizados e os despejava dentro dos recipientes metálicos dos trituradores chamados *warring blendors* (ibidem).

Ovo no suporte (modelo em uso até abril de 1942) pronto para ser aberto com a chama do maçarico. 1940.
The Organization and Detailed Procedures of the Vaccine Division of the Yellow Fever Laboratory/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Coleta de embriões na sala à prova de poeira. Com um maçarico, o operador, no primeiro plano, queima um círculo ao redor de cada ovo, na máquina Pickels, que substitui os aparelhos mostrados nas imagens anteriores. O próximo operador abre a calota do ovo com espátula esterilizada e expõe o embrião. O terceiro coleta os embriões com fórceps esterilizados e os deposita num contêiner de metal que será acoplado à máquina trituradora. A abertura dos ovos é a parte do processo que oferece maiores oportunidades para a contaminação por bactérias; por isso, além de trancorrer numa sala especial, uma coifa de vidro recobre a mesa com a função de proteger as matérias orgânicas manipuladas das partículas em suspensão no ar.
Rio de Janeiro, RJ, 1956.
Penna, 1956, p. 73

Atualmente, desde que os ovos ingressam na área biolimpa através do *pass through*, a coleta dos embriões se processa de maneira quase idêntica. A operação é realizada sob exaustão do ar, para que sejam retirados os resíduos resultantes da queima das cascas e quaisquer outras partículas contaminantes, e a pinça esterilizada que se usa para retirar os embriões é substituída a cada quatro ovos.

Corte da calota para retirada do embrião com maçarico oxi-acetilênico. Rio de Janeiro, RJ, década de 1970.
Álbum LAFA/ Bio-Manguinhos/ Fiocruz

Ovo com calota pronta para ser removida após a aplicação da chama cortante. Suporte usado em combinação com os aparelhos rotativos mais primitivos mostrados atrás. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/ LAFA/ Bio-Manguinhos/ Fiocruz

A coleta dos embriões era, no passado, a parte do processo mais vulnerável à contaminação por bactérias. O uso da chama do maçarico e o quarto à prova de poeiras faziam parte do elenco de medidas destinadas a neutralizar este risco. Os operadores usavam máscaras e aventais esterilizados, lavavam as mãos com água, sabão e ainda álcool.

A princípio, os embriões eram colocados dentro de balões com caldo; passado um tempo, o caldo era retirado e incubado. Esse procedimento favorecia a contaminação, pois a cada embrião colocado, a tampa do recipiente tinha de ser removida e recolocada. Depois, os embriões bloqueavam a passagem do caldo na hora em que se fazia a retirada com a ajuda de uma pipeta. Para evitar a possibilidade de se perder todo um lote de vacina, devido à permanência de embriões contaminados, Penna separou-os em grupos de 15 e os colocou em frascos Kitasato, com tubo soldado para baixo. Os frascos eram agitados, escoando-se o caldo para dentro do balão onde ia ser incubado.

Mesmo assim, os embriões colhidos no laboratório do Rio de Janeiro mantiveram índices de contaminação muito superiores aos de Nova York. Lá, os sublotes eram de cem embriões e, segundo o *Annual Report* de 1940, praticamente não havia contaminação. No Rio, quase sempre se tinha um a dois frascos contaminados em cada cem embriões colhidos. Penna chegou a testar sublotes de cem, mas voltou atrás. Em 1956, a colheita se fazia não apenas numa sala à prova de poeiras, mas debaixo de uma coifa de vidro provida de lâmpada de esterilização ultravioleta (Penna, 1956, p.74). Os embriões mortos eram descartados e os restantes eram separados em grupos de 10 ou 15, em frascos de Erlenmeyer, com 500 c.c. de caldo glicosado. Agitava-se o frasco, transferia-se o caldo para um balão estéril, marcado com o número correspondente ao grupo. Os balões eram incubados a 37°C e examinados no dia seguinte. Se houvesse crescido alguma bactéria, aquele grupo era destruído.[15] Os embriões não contaminados eram reunidos e triturados. Tais precauções causavam uma redução de mais de 50% no título de vírus da vacina. E, às vezes, germes de crescimento lento só se tornavam aparentes nos meios de cultura depois de 48 horas de incubação. Quando isso acontecia, a perda do lote era total.

Vê-se aqui, à esquerda, o aparelho desenvolvido por Penna, em 1939, num período em que a produção não tinha ainda o ritmo da linha de montagem. À direita, operador remove embriões para o frasco onde serão triturados. Os operadores usam máscaras e aventais esterilizados, e, antes da operação, escovam as mãos com água e sabão e as lavam com álcool, seguindo os padrões assepsia da época. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/ LAFA/ Bio-Manguinhos/ Fiocruz

Os relatórios do Laboratório de Febre Amarela indicam que até recentemente as contaminações da vacina em diversas fases de sua preparação foram um problema constante, de difícil solução, sobre o qual estiveram permanentemente debruçados Henrique Penna e outros membros de sua equipe. Em 1939, ao descrever a nova técnica para a remoção "asséptica" dos embriões, Penna explicou que a concebera com o intuito de eliminar a infiltração de microrganismos residentes na casca do ovo. "Repetidos testes mostram que o embrião de galinha raramente é contaminado enquanto está no interior do ovo. Por outro lado, métodos de cultivo indicam que uma elevada percentagem de cascas ... contêm bactérias vivas, mesmo depois de terem sido pintadas com tintura de iodo e lavadas com álcool. Isso sugere que grande parte da contaminação de vacinas não filtradas se deve à presença de microrganismos na casca".

Contudo, as modificações feitas entre 1939 e 1942 nas etapas de inoculação dos ovos e de colheita dos embriões já virulentos não resolveram o problema. Continuaram a ser encontrados, com muita freqüência, tanto nos embriões como na polpa resultante de sua trituração microrganismos diversos mas, principalmente, "germes gram-negativos de forma bacilar (bastonetes), às vezes móveis, que não fermentam os açúcares mais usuais," e que os bacteriologistas do Instituto Oswaldo Cruz classificaram como *Alcaligenes faecalis* em 1943. Ocorria com tanta freqüência nos meses quentes e chuvosos do verão que o laboratório era obrigado a interromper a produção nesse período.

Para retirar-se os embriões inoculados, queima-se um anel perto do pólo maior do ovo com a chama muito quente de um maçarico oxi-acetilênico. A chama não só corta a casca, como também a esteriliza. Um dispositivo movido por motor elétrico, chamado de máquina Pickles, com velocidade graduável, faz girar suportes de borracha em que são colocados os ovos a serem abertos. O primeiro aparelho foi desenvolvido por Henrique Penna, no Rio de Janeiro, e os demais, aperfeiçoados por E. G. Pickels. O modelo ao lado, para abertura de maior número de ovos, foi introduzida no laboratório logo após a II Guerra Mundial. Rio de Janeiro, RJ, 1946.
Manual de Instruções Técnicas e Administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/ LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

As modificações feitas com o intuito de neutralizar a contaminação danificavam também o vírus, diminuindo a eficácia da vacina. Em 1943, Penna alterou o procedimento adotado na passagem do vírus pelos embriões: "Estou preparando vacina com embriões guardados 24 horas à temperatura de 3°C a 5°C, tempo esse suficiente para que as provas culturais preliminares acusem contaminação por *A. faecalis*. Somente os sublotes ... satisfatórios entram na preparação ... da vacina. Brevemente saberei quanto se perde em concentração de vírus por esse proceder" ("Resumo de atividades da Seção de Vacina" 1.1 - 31.12.43). Em março de 1944, já sabia que vacinas preparadas dessa forma apresentavam título mais baixo, tendo, portanto, validade por tempo menor do que as vacinas chamadas "diretas", feitas sem prévia conservação dos embriões. Em compensação, as perdas por contaminação bacteriana, que, no primeiro caso, eram reduzidas "praticamente a zero", nas vacinas diretas, usando-se lotes de aproximadamente trezentos embriões, era considerável: ultrapassavam 50% ("Report of the Vaccine Section", 1943).

A flora bacteriana existente na atmosfera da sala onde se preparava a vacina foi estudada, verificando-se que não coincidia com os contaminantes habituais encontrados nela, os tais "bastonetes gram-negativos". Em maio de 1944, Penna já não sabia ao certo se os ovos chegavam contaminados ao laboratório, e se a contaminação provinha da casca ou do interior do ovo. Não se podia adicionar à vacina nenhum "desinfetante ou preservativo" para não prejudicar o vírus vivo. A instalação da coifa com irradiação ultravioleta no local onde trabalhavam os operadores não deu cabo do problema. Em março de 1947, Penna registrava desalentado: "a porcentagem de contaminações bacterianas ... apesar das diversas medidas postas em prática, aumentou consideravelmente durante os últimos tempos, o que resultou na impossibilidade de serem feitas vacinas durante o mês" ("Resumo de atividades do laboratório" em 1947).

Para esclarecer a origem dos germes "provisoriamente classificados como *Alcaligenes faecalis*, decidiu estabelecer uma pequena colônia de galinhas *leghorn* nos terrenos do laboratório. Em dezembro de 1947, ainda não tinham encontrado nos ovos da granja experimental o microrganismo, nem mesmo quando o inoculavam artificialmente nas galinhas. O problema persistiu, apesar da chegada naquele mês de novo equipamento para abertura asséptica de ovos, em grande escala, importado de Nova York (ibidem).

Rebate das calotas para retirada dos embriões. A parte da casca que cobre a câmara de ar é retirada; a membrana, removida e o embrião, retirado com fórceps esterilizado.
O trabalho contínuo sob luz ultravioleta causava queimaduras e dermatites nos operadores.
Rio de Janeiro, RJ, década de 1960.
LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

A técnica padrão descrita em 1956 incluía a lavagem dos ovos com solução de hipoclorito de cálcio a 1% e uma escova suave de mão. (Penna, 1956, p. 69). Depois passou-se a usar solução a 2% de ácido clorídrico. Nos anos 1960, Alberto Romeu Nicolau, o sucessor de Penna na chefia do laboratório, determinou a supressão desta prática, pois ela destruía o verniz que protegia o ovo, aumentando as chances de contaminação externa. Em 1959, se tinha verificado que o contaminante mais pertinaz da vacina provinha de dentro do ovo. A única maneira de minimizar o problema era efetuar provas bacteriológicas em pequenos grupos de embriões, separadamente. Isso permitia obter "melhores resultados quanto ao número de embriões estéreis, sem, contudo, nos permitir uma produção normal da vacina" ("Resumo das atividades da Divisão de Vírus", 1959).

Coleta dos embriões. Rio de Janeiro, RJ, década de 1960.
LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

O problema só foi resolvido em 1982, quando a oferta de ovos SPF tornou possível seu uso exclusivo, fazendo-se desnecessárias muitas das precauções relacionadas acima.

Preparação do suco de embrião

Hoje, os embriões retirados dos ovos são depositados em copos de trituração de aço inoxidável — 44 por copo — aos quais se adicionam 50 ml de água destilada estéril, antes de tritura os embriões a 12.000 rotações por minuto (rpm), durante cinco minutos, com interrupção de um minuto, durante a qual os copos são colocados em banho de gelo para neutralizar o aquecimento do material, que pode ser prejudicial ao vírus. A cada seis meses, é feito um teste de potência no lote semente secundário usado para inocular os ovos que darão lotes de vacina.

O *Manual da vacina* (p. 23-b) registrava duas revisões na parte concernente à preparação do suco de embrião: em 14 de agosto de 1941 e em 24 de agosto de 1942.

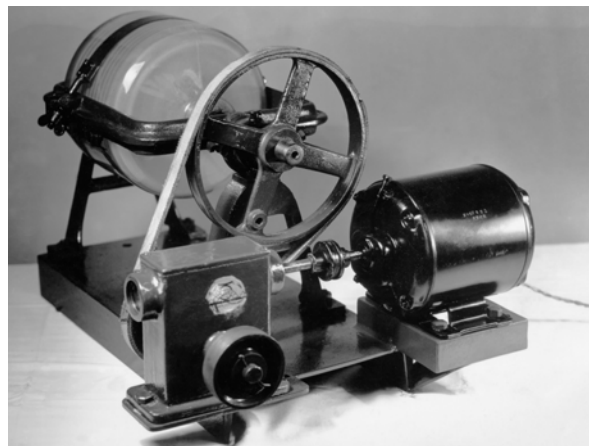
Na preparação da vacina com soro humano e filtragem, os embriões retirados dos ovos eram triturados durante uma hora em moinho de bolas ou em grandes grais com alundum.[16] À pasta resultante adicionava-se o soro humano normal, em proporção tal que o tecido embrionário não excedesse 10% da suspensão, já que concentrações mais altas dificultavam a filtragem do material. A suspensão era transferida para tubos de 250 c.c. e centrifugada por uma hora, a 2.000 rpm. O líquido sobrenadante era filtrado através de grandes discos de Seitz, sob pressão de dez libras, constituindo o filtrado a vacina, pronta para ser envasada e dessecada.

Esse método tinha sérias desvantagens. A concentração de embriões esbarrava no limite de 10%; e mesmo com a adição do soro, perdia-se grande parte do vírus durante a filtragem. Muitos lotes acabavam sendo descartados por causa de titulação insuficiente (Penna, 1956, p. 15).

Uma primeira inovação consistiu na vacina ainda com soro, mas sem filtragem. Depois de triturados os embriões,

adicionava-se o soro humano normal de maneira a formar uma suspensão com 20% de tecido embrionário. O soro podia ser diluído a 1:2 em solução salina fisiológica. Após a centrifugação, o líquido sobrenadante era aspirado para um frasco Kitasato: a vacina estava pronta para ser envasada.

As primeiras tentativas de eliminar o soro consistiram no uso de goma arábica a 2% ou, simplesmente, água destilada para produzir o meio em que era suspenso o tecido embrionário. Em 23 de abril de 1942, passou-se a usar suco embrionário não diluído. Assim, na preparação da vacina sem soro e sem filtragem, a trituração dos embriões, a transferência da polpa resultante para os tubos de centrifugação eram feitas da mesma maneira sem, no entanto, adicionar-se o soro ou qualquer outro líquido. Centrifugava-se do mesmo modo o material, aspirando-se em seguida o líquido sobrenadante — a vacina — para o frasco Kitasato (em geral, correspondia a um terço do volume original de polpa).

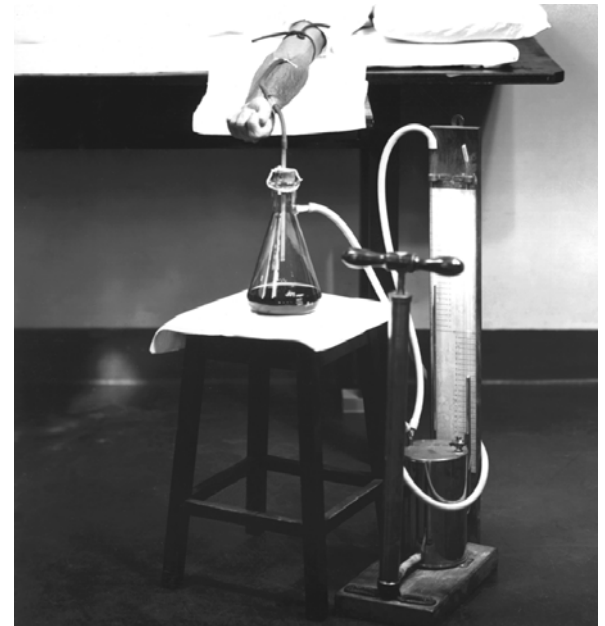
Vista do laboratório principal localizado no Pavilhão Rockefeller, em Manguinhos, num momento de pausa dos trabalhos. Note-se no chão, à esquerda, o moinho de bolas usado para a trituração dos embriões e, acima dele, três filtros Seitz, utilizados na filtragem de soros ou da vacina. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Moinho de bolas com o frasco onde eram triturados os embriões, modelo adotado até 1941. O procedimento incluía a adição de soro humano para obter-se à suspensão viral. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Frasco Kitasato usado para aspirar o sobrenadante (a vacina) de dentro dos tubos de centrifugação. Produzia-se o vácuo no frasco, pouco antes de ser utilizado. A velocidade de aspiração era controlada por uma pinça ajustável, aplicada no tubo de borracha de entrada. A distribuição da vacina era feita diretamente desse frasco para os tubos com 200 doses. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Como dissemos, o soro humano foi suprimido da formulação da vacina, em virtude da contaminação de muitos lotes com um vírus patogênico ainda desconhecido, e que só mais tarde seria reconhecido como o agente da hepatite B. Em 1939, quando irrompeu a epidemia de icterícia no Espírito Santo, as vacinações foram interrompidas e o Laboratório de Febre Amarela do Rio de Janeiro iniciou estudos visando a alterar a composição da vacina.

Curiosamente, no *Manual da vacina* de 1941-42 (p. 23), a eliminação do soro é atribuída principalmente a razões econômicas. Propiciava considerável redução do custo de produção por eliminar as despesas com a obtenção e controle do soro e, também, por permitir maior diluição do extrato de embrião. As vacinas com soro não podiam ser diluídas em proporção superior a 1:20. As sem soro, por causa de seu alto título, admitiam maior diluição e, conseqüentemente, poderiam ser distribuídas em volumes menores nos tubos ou ampolas, o que reduziria ainda mais o preço por dose. Como vimos, a diluição não pôde ultrapassar 1:100, pois se verificou que a concentração de suco de embrião inferior a 1% acelerava demais a deterioração do vírus em campo.

O soro humano logo seria completamente eliminado da preparação da vacina, mas em 22 de abril de 1942 — data de revisão deste item específico do manual — o laboratório do Rio de Janeiro continuava a consumir quantidades relativamente grandes desse líquido orgânico na produção dos dois tipos de vacina mencionadas atrás — como diluente da polpa de embrião e protetor do vírus durante a filtragem, e como componente do líquido sobrenadante nas culturas em tecido, *in vitro*. As precauções na coleta do soro haviam sido redobradas, supondo-se que isso bastasse para evitar a transmissão da icterícia.

O laboratório mantinha um grupo de 188 doadores, cujo soro sangüíneo não possuía anticorpos para o vírus da febre amarela. Eram chamados quando necessário para fornecer entre 200 e 400 c.c. de sangue, dependendo do peso do doador, resguardando-se um intervalo de mais de trinta dias entre as sangrias. Os frascos com sangue eram mantidos no frio durante 24 horas, para que as partes sólidas decantassem e o soro, ou grande parte dele, fosse aspirado. O resíduo era extraído por centrifugação. O soro de três a oito doadores era misturado e mantido em banho-maria em água a 56°C, por duas horas, para a “inativação”. Depois, era filtrado em disco de Seitz. Submetia-se ainda uma amostra à prova de proteção, para confirmar a ausência de anticorpos ao vírus da febre amarela. As misturas de soro eram numeradas em série, registrando-se num livro os dados relativos a cada uma: datas de sangria, doadores, inativação, resultados da prova de proteção e destino dado ao material.

Aparelho usado para sangrias humanas e obtenção do soro usado na preparação da vacina. O sangue era recolhido em frascos Kitasato graduados por sucção obtida por meio do aparelho mostrado na imagem. Consistia numa bomba pneumática com ação invertida, um reservatório cilíndrico para baixa pressão e um manômetro de mercúrio. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Após a crise de 1939-40, algumas providências foram tomadas com o objetivo de “diminuir a possibilidade de contaminação dos soros com o agente da icterícia pós-vacinação”. Passou-se a extrair dos doadores, primeiro, uma amostra de 5 c.c. de sangue para se verificar, imediatamente, o “índice icterício”. Se fosse maior do que cinco, era dispensado. Se estivesse dentro de limites aceitáveis, sangravam-no. Após uma primeira filtragem, o soro era guardado por sessenta dias sem ser misturado aos outros. A mistura, inativação e a nova filtragem só ocorriam se, no fim desse período, o doador não houvesse tido nenhuma doença intercorrente, e se novas provas de índice ictérico fossem normais (*Manual da vacina,* pp. 61-3).

No começo de 1942, a preparação do suco de embrião foi modificada com o objetivo de reduzir as contaminações, adotando-se aquele sistema de “sublotes” a que nos referimos. Ao serem retirados dos ovos, os embriões passaram a ser reunidos em grupos de cinqüenta a oitenta em copos Pyrex. Cada grupo era levado separadamente ao moinho coloidal que, em dezembro de 1941, substituiu o de bolas, o que resultou em melhor e mais rápida trituração. O aparelho era lavado com solução salina antes de cada trituração, processando-se cerca de trezentos embriões. As pastas resultantes eram recolhidas em frascos de Erlenmeyer e congeladas por imersão em álcool refrigerado com neve de dióxido de carbono. A armazenagem se fazia em marmitas térmicas contendo neve carbônica.

O aperfeiçoamento dessa operação foi uma das decorrências da supressão da filtragem, feita antes mesmo de suprimir o soro. A problemática das contaminações forçou o deslocamento da centrifugação dos embriões triturados para momento posterior, como veremos.

O teste para verificar a contaminação bacteriana do material triturado tornou-se mais rigoroso. Para cada grupo de embriões, reservavam-se, agora, dois balões com caldo estéril, nos quais se pingavam três gotas da pasta triturada; 48 horas depois, os balões eram examinados para ver se havia proliferado algum microrganismo. As pastas estéreis eram degeladas por imersão dos frascos em água tépida (37°C), caso fossem servir para o preparo imediato de vacinas, ou continuavam na câmara fria para serem usadas quando necessário.

Moinho coloidal usado na trituração dos embriões, adotado a partir de 1942 em substituição ao moinho de bolas. A nova máquina era capaz de triturar melhor e em menos tempo. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Copos metálicos com capacidade de receber cerca de cinqüenta embriões para trituração, realizada por peça metálica provida de palhetas de bordas cortantes, capazes de girar em alta velocidade, quando acionado o motor na base que as sustenta. Rio de Janeiro, RJ, 1946.
Manual de Instruções Técnicas e Administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Não havia gelo seco no Rio de Janeiro nos anos 1940. Era preciso fabricá-lo no laboratório, com cilindros de gás carbônico (CO_2) comprimido. A descrição de 1956 já faz menção à refrigeração mecânica — uma máquina industrial da Deepfreeze International Corporation (Chicago, Illinois), capaz de manter uma temperatura de -85°C. A máquina fora adaptada a bomba e tubos para permitir a distribuição do fluido de convecção[17] — cerca de duzentos litros de álcool — a todos os aparelhos que necessitavam de refrigeração.

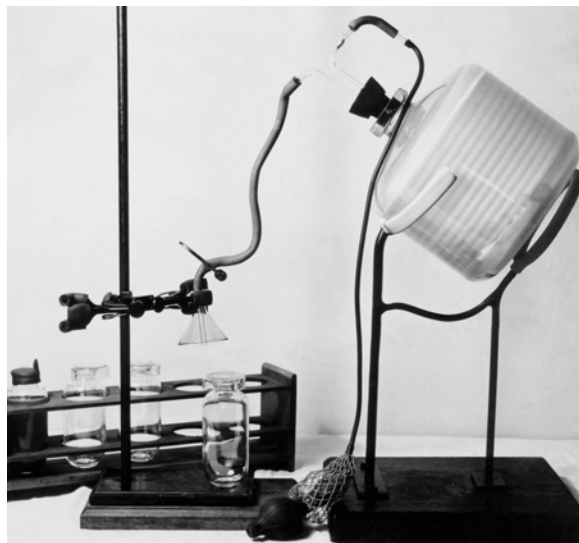
Penna encomendou essa máquina durante uma visita aos Estados Unidos, em junho de 1945, para "verificar os aperfeiçoamentos de técnica introduzidos recentemente no preparo da vacina no laboratório de Nova York e adquirir aparelhagem moderna" ("Relatório de atividades da Seção de Vacina". jan./dez. 1945).

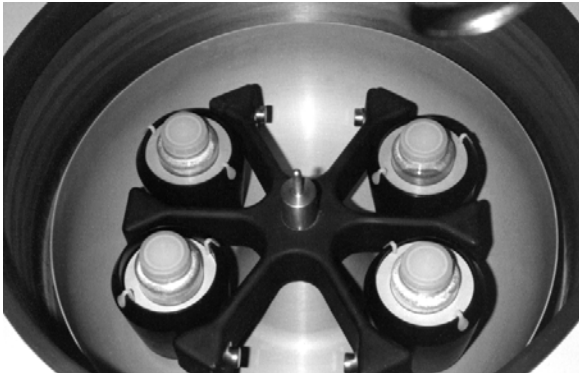
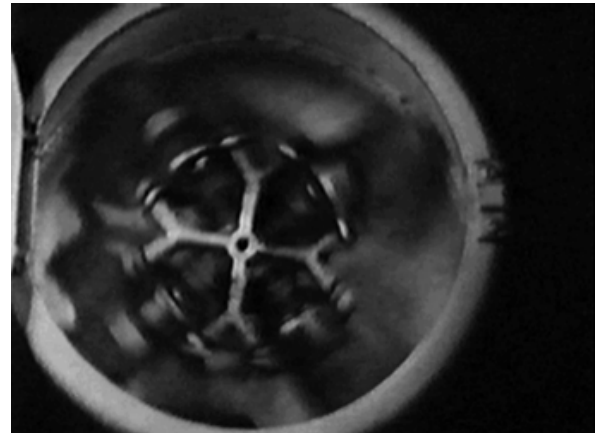
A Deepfreeze chegou ao laboratório em abril de 1946 e deu problema já no primeiro dia: parte da carga de gás Freon escapara durante a viagem e a máquina gelava mal. Recarregada, trabalhou satisfatoriamente por alguns dias, até notar-se que o gás continuava escapando. O funcionamento da máquina foi novamente interrompido, enquanto se tentava descobrir o vazamento. Em outubro de 1947, o preparo da vacina teve de ser interrompido, para que fosse consertado o aparelho de refrigeração. "O estoque da vacina é suficiente para atender qualquer pedido, possibilitando, assim, essa parada de trabalhos" ("Resumo de atividades do laboratório" em 1947). A Deepfreeze parou outra vez em agosto de 1949, interrompendo a preparação da vacina durante quase todo o mês.

Após a centrifugação do suco embrionário, colheita, por aspiração, do líquido sobrenadante. Rio de Janeiro, RJ, década de 1960.
LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

“O maior acontecimento no laboratório durante o ano de 1949” — anotou Penna em seu *Diário* — “foi a instalação de um quarto frigorífico destinado à conservação dos lotes de vacina em temperatura de cerca de 30°C abaixo de zero. A montagem do aparelhamento feita pela GE não foi considerada, entretanto, satisfatória, principalmente por não se fazer o degelo como deveria, o que resultava no acúmulo de gelo nos evaporadores. O mecânico do SEPFA alterou a instalação nos pontos onde se fazia necessário, conseguindo funcionamento adequado”.[18]

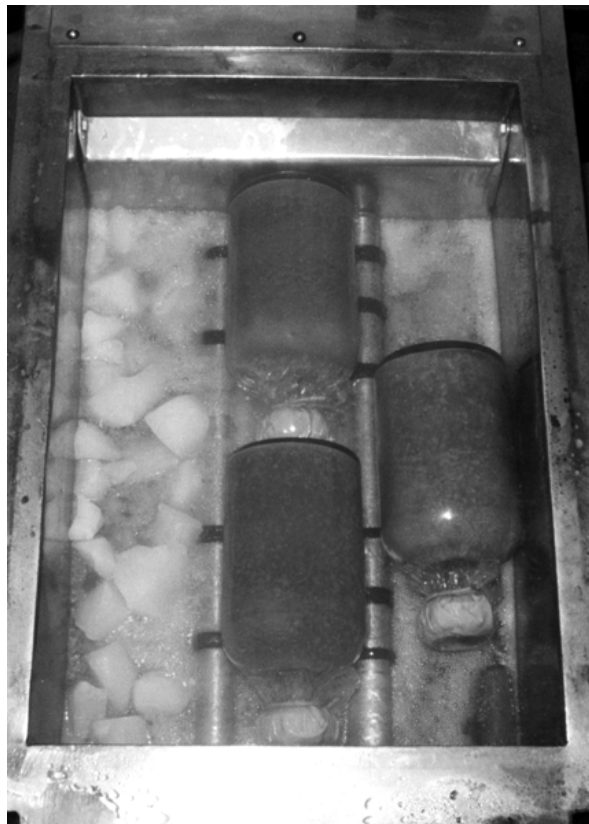
Em 1952, ano de maior produção de vacina desde a fundação do laboratório, o refrigerador Deepfreeze não suportou a carga, e foi preciso recorrer à neve carbônica (“Relatório anual da Seção de Febre Amarela”, 1952). Em abril de 1955, foram instaladas novas máquinas de refrigeração. Menos de um ano depois, a produção foi interrompida de novo, dessa vez por quase dois meses (fevereiro e março de 1956), por ter havido escapamento de gás Freon, que não se achava no Rio de Janeiro, e que teve de ser importado dos Estados Unidos. Os problemas com a aparelhagem de refrigeração prosseguiram por pelo menos duas décadas ainda, acarretando não apenas constantes interrupções no processo produtivo, como queda na titulação da vacina e conseqüente perda de lotes, devido às oscilações de temperatura (“Resumo das atividades da Divisão de Vírus”, 1959).

A trituração dos embriões, em 1956, era feita em aparelhos elétricos chamados *warring blendors*, muito parecidos com os liqüidificadores de uso doméstico que conhecemos. Funcionavam muito melhor do que os refrigeradores, executando a trituração em apenas seis minutos (Penna, 1956, p.74). Retirava-se uma amostra (1,0 ml) de cada triturador para teste de esterilidade, e se transferia o restante do material para garrafas Pyrex de um litro, que eram hermeticamente fechadas, numeradas e, em seguida, colocadas dentro de uma caixa provida de rolos que um motor elétrico fazia girar. Álcool gelado na máquina frigorífica era bombeado para dentro dessa caixa e escoava de volta para o refrigerador, em circulação contínua. As garrafas, apoiadas horizontalmente sobre os rolos, giravam por alguns minutos, expondo seu conteúdo ao banho em álcool a -80°C, até que a polpa de embrião congelasse uniformemente, formando um cilindro oco aderido à parede interna. Além de acelerar a congelação e o descongelamento, este método, ainda em uso, contribuiu para a conservação do título do vírus. A unidade frigorífica e, às vezes, outra sobressalente, possuíam um compartimento em que as garrafas com polpa congelada eram armazenadas à mesma temperatura, por 48 horas ou período maior, que podia chegar a dez dias, até que saíssem os resultados dos testes de esterilidade e se descartassem as polpas contaminadas. (ibidem, p.75-6) As ‘saudáveis’ eram descongeladas, imergindo-se as garrafas em água a 30°C. No quarto à prova de poeiras, uma bomba aspirava as polpas para dentro de um grande frasco de filtragem, de onde eram distribuídas para recipientes de 250ml, que descreviam duas mil revoluções por minuto, durante uma hora, numa centrífuga refrigerada (2° a 5°C). O límpido líquido sobrenadante, equivalente, em geral, à metade do volume da polpa, era a vacina.

Aparelho para a retirada da suspensão ou suco de embriões do frasco triturador. Após a adição de soro humano à massa embrionada, a suspensão é distribuída em tubos para centrifugação. A transferência é realizada por meio de pressão de ar obtida com o auxílio de uma pêra insufladora, a qual expele o líquido através de um tubo que atinge o fundo do frasco. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943. Manual da Vacina/ LAFA/Bio-Manguinhos/ Fiocruz

Dispositivo especial que imprime aos vidros contendo polpa embriônica um movimento de rotação lento, enquanto permanecem parcialmente imersos em álcool refrigerado a uma temperatura de cerca de 70ºC abaixo de zero. O objetivo da operação é formar, nas paredes laterais dos frascos, uma fina camada de pasta congelada que será armazenada em refrigerador especial. Rio de Janeiro, RJ, 1946.
Manual de Instruções Técnicas e Administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Aspecto interno da máquina centrífuga, cuja função é realizar a separação, na pasta embrionária contida nos frascos, do material descartável constituído por fragmentos de tecido que vão ao fundo, e da suspensão viral propriamente dita, o líquido sobrenadante. Rio de Janeiro, RJ, Década de 1970.
Álbum LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Centrífuga em funcionamento. Rio de Janeiro, RJ, 1939.
Vídeo Preparação da vacina de febre amarela/Cinemateca Brasileira

O processo atual é basicamente o mesmo. Após a trituração dos embriões, o conteúdo de cada dois copos é transferido para um frasco centrífugo de 1.000 ml, e centrifugado durante uma hora a uma temperatura de 4ºC a 8ºC. O sobrenadante é aspirado, por pressão negativa, para um frasco de vidro de 1.000 ml. A principal novidade reside na inclusão de estabilizadores, em quantidade proporcional ao volume recolhido. Como todo imunizante constituído de vírus vivo, a vacina contra a febre amarela era extremamente vulnerável ao calor e às variações térmicas em geral. Este problema crônico só foi minimizado nos anos 1980, quando se incluiu na formulação da vacina um complexo estabilizador concebido pelos técnicos do Laboratório de Desenvolvimento de Bio-Manguinhos.

De cada frasco, são retiradas amostras para testes de potência e para se verificar contaminação com vírus, fungos e bactérias, especialmente a *Micobacterium tuberculosis.* Os frascos são hermeticamente fechados e identificados com um número de série, registrando-se o volume final de cada um. A suspensão viral estabilizada é, então, congelada em banho de álcool e gelo seco, num aparelho idêntico àquele

que descrevemos acima. Em vinte minutos de rotação, forma-se o cilindro oco, aderente às paredes dos frascos, que são armazenados a –70°C até serem liberados pelos técnicos do Controle de Qualidade.

Congelamento do bulk vacínico. A técnica consiste em imergir parcialmente os frascos contendo o caldo embriônico em solução de álcool refrigerado e mantê-los em rotação, para que o congelamento se dê por finas camadas que vão aderindo à parede interna do frasco. Década de 1970.
Álbum LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

O descongelamento se faz ainda em banho-maria, a 31°C. Depois de sofrerem assepsia externa com álcool 70% iodado, os frascos são levados à área biolimpa, onde a suspensão viral contida em cada um é transferida para um único recipiente, retirando-se amostras para novos testes de esterilidade e potência. O *pool* formado nesse recipiente é a vacina a granel, pronta para ser envasada ou, como se dizia, "distribuída".

Envasamento da vacina

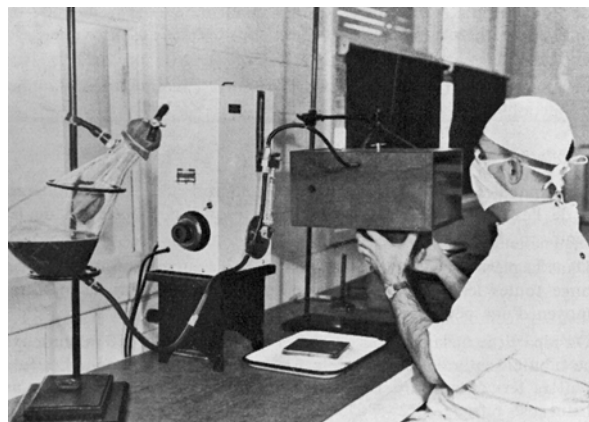
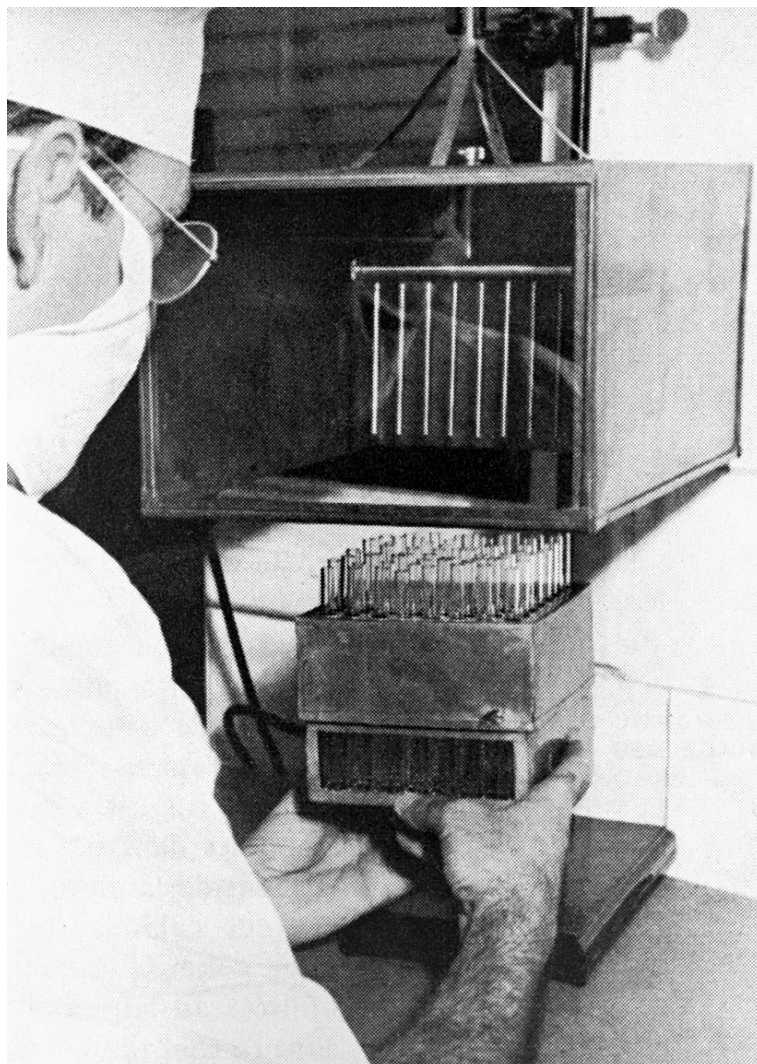
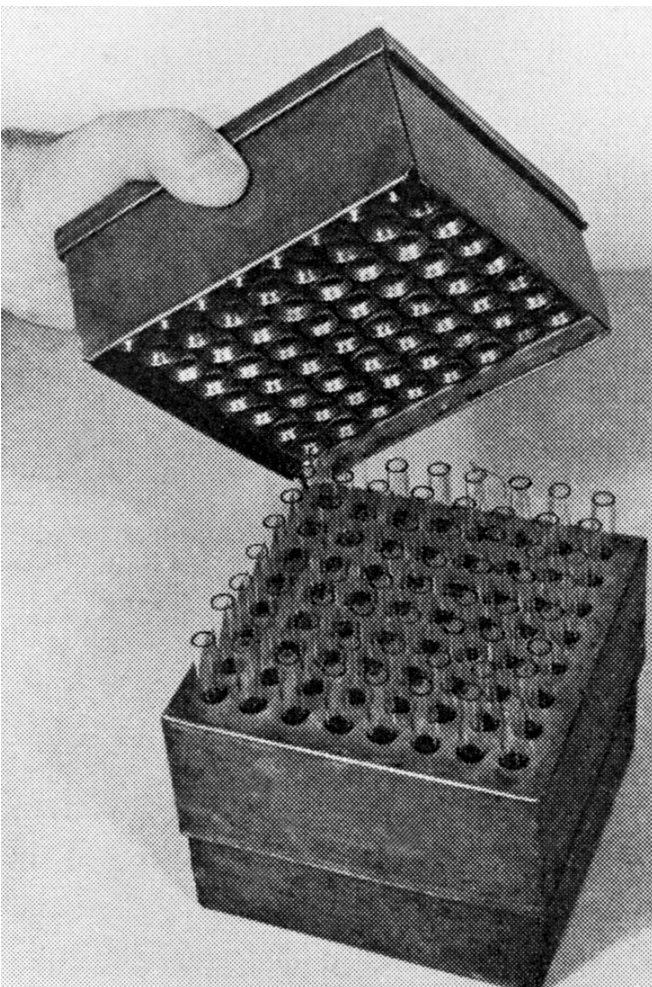
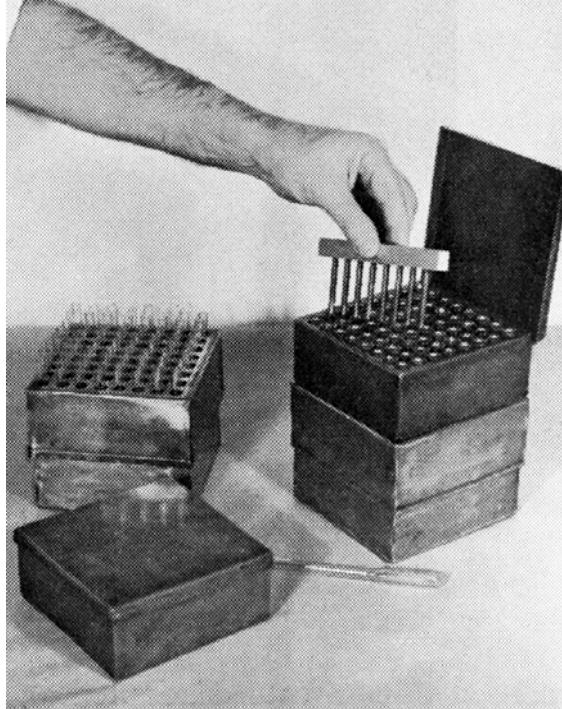
Em 1941-42, essa operação era realizada com todas as precauções de assepsia possíveis à época, no quarto à prova de poeiras. As vacinas com soro humano, filtradas ou não, eram "distribuídas" em volumes de 3 c.c., em ampolas com capacidade para 20 c.c., e a nova vacina sem soro, em volumes de 0,5 c.c. por tubo de 16 x 100 mm. Em 1956, as ampolas, feitas de Pyrex ou vidro similar, com 15 mm de diâmetro, tinham um longo gargalo que elevava o seu comprimento a 1,40 cm. Tubos e ampolas eram tampados com mechas de algodão bem frouxas, de maneira a não criar obstáculo à operação seguinte, a dessecagem da vacina, precursora da atual liofilização.

O equipamento para envasar resumia-se a uma bureta de vidro ligada ao frasco com vacina. Os tubos ou ampolas eram manipulados pelo operador, que flambava a boca de cada recipiente antes de enchê-lo, retirando e recolocando as mechas de algodão. Em 1942, empregava-se já uma pipeta automática, que podia ser ajustada para descarregar o volume desejado nos tubos ou ampolas. Sendo muito alta a velocidade para que fossem manuseados individualmente, eram arrumados em suportes com capacidade para 21 recipientes, cobertos com a tampa de uma placa de Petri até a hora do enchimento. Quando os tubos ou ampolas estavam cheios, eram tampados, um a um, com algodão estéril transferido de recipientes em duplicata colocados ali com essa finalidade. Parte do material era separada para as provas bacteriológicas, e para se verificar, por meio do chamado teste de potência, se a armazenagem dos embriões tinha afetado a concentração de vírus vivos.

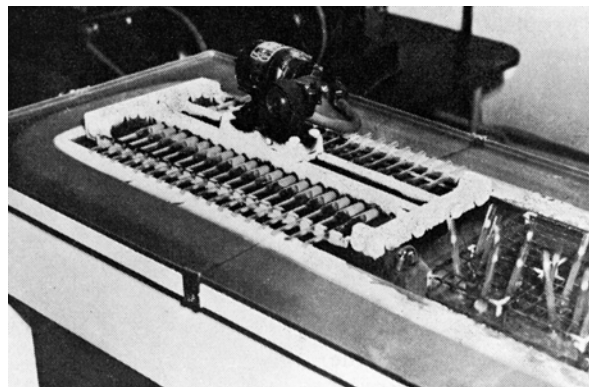
Bureta para distribuição da vacina nas ampolas. A proteção de vidro em forma de campânula, que se vê na extremidade da bureta, tinha por função evitar a contaminação da ampola por poeiras, no momento em que era preenchida. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Máquina de pipetar automática para distribuição da vacina. O processo agora automatizado permite o ajuste do volume distribuído. Um protetor de vidro em forma de funil tinha a função de evitar contaminações na ponta do tubo de distribuição (a ponta de descarga) e nos outros tubos que preenchia. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

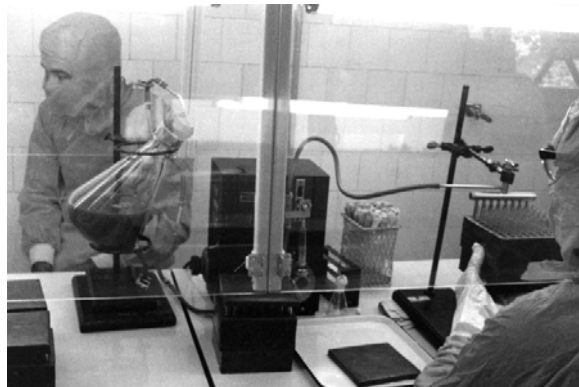
Dispositivo mais moderno, adotado no pós-guerra, para envase da vacina, no qual se gastavam vinte minutos para encher mil tubos de 0,5 c.c. Rio de Janeiro, RJ, 1946.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Em 1956, o processo se havia automatizado um pouco mais. O frasco que recebia o líquido resultante da centrifugação das polpas de embrião estava conectado a uma máquina de pipetar provida de um dispositivo de jato múltiplo que permitia encher, simultaneamente, oito ampolas. Estas ficavam em pé, em caixas de metal que comportavam oito fileiras com oito ampolas cada. Quando o operador pressionava um pedal, quantidade predeterminada de vacina era injetada nas ampolas de uma fileira, e assim sucessivamente, até serem preenchidas as 64 da caixa. O próximo operador acionava um dispositivo que introduzia as mechas de algodão estéril. Fora projetado de maneira a sobrepor-se à caixa que continha as ampolas cheias. Possuía, também, 64 tubos metálicos, na vertical, com diâmetro ligeiramente maior do que os gargalos das ampolas, e quando se dava o encaixe, a mecha de algodão era transferida dos tubos para as ampolas com o auxílio de um pente com oito pontas, que empurrava as mechas até a profundidade de 1 cm da borda das recipientes com vacina.

Visão geral da mesa de envase: as ampolas acondicionadas num suporte especial são abastecidas por um aparelho de múltiplo jato, conectado automaticamente à máquina de envase. Rio de Janeiro, RJ, 1956.
Penna, 1956, p. 78

Enchimento de ampolas. O aparelho que as abastece possui janela de vidro, através da qual o operador vê o suporte que tem de encaixar. Rio de Janeiro, RJ, 1956.
Penna, 1956, p. 79

Procedimento para tampar os tubos de vacina com chumaços de algodão. Estes são empurrados para dentro dos tubos, uniformemente, por meio de um pente, depois de acoplar-se a peça superior, que contém os algodões, na peça inferior, que sustenta os tubos. A terceira foto mostra os tubos já vedados com algodão, prontos para ingressarem na etapa da dessecação. O dispositivo foi desenvolvido por um mecânico habilidoso e inventivo de origem austríaca, o sr. Hans, que dava corpo a muitas das inovações concebidas por Henrique Penna. Durante a guerra, Hans foi expulso do Brasil, mas depois trouxeram-no de volta, porque era um artesão insubstituível. Rio de Janeiro, RJ, 1956.
Penna, 1956, p. 81

Penna, 1956, p. 81

Década de 1960.
Acervo LAFA/
Bio-Manguinhos/Fiocruz

Com a ajuda desses aparelhos, na sala à prova de poeiras, os dois operadores podiam encher e tampar mil ampolas em menos de 15 minutos (Penna, 1956, pp. 77, 80-1). A vacina envasada era então congelada por processo idêntico àquele utilizado com as garrafas que continham embrião triturado, e nesse estado ingressavam na etapa subseqüente, da dessecação.

Congelamento das vacinas em ampolas. A técnica denominada *shell-freezing* consiste em manter as ampolas em movimento rotativo, para que o congelamento se efetue por finas camadas aderidas à parede interna dos frascos.
Rio de Janeiro, RJ, 1956.
Penna, 1956, p. 82

Hoje, o envasamento da vacina contra a febre amarela é um processo inteiramente automatizado. A máquina que distribui a vacina a granel, depositando, em intervalos regulares, 0,55 ml, ou cinqüenta doses, em cada frasco de vidro, opera debaixo de um módulo de fluxo laminar, classe 100, filtra todas as partículas presentes no ar, tornando o ambiente muito mais asséptico do que a antiga "sala à prova de poeiras".

Os frascos são parcialmente fechados com tampas de borracha butílica lavadas, revestidas com silicone e esterilizadas, antes de serem transferidos para os liofilizadores industriais de alto vácuo, versão tecnologicamente superior aos antigos dessecadores que operavam numa escala muito menor, e à custa de trabalhosas manobras manuais que expunham a vacina a contaminações freqüentes e a uma secagem imperfeita.

Envase da vacina. Rio de Janeiro, RJ, década de 1970.
LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Dessecação e selagem dos tubos e ampolas

A rápida sucessão de técnicas experimentadas no período 1941-42 para extrair a água da vacina mostra que essa era uma das etapas mais problemáticas do processo de fabricação. Em linhas gerais, um dessecador era um recipiente fechado no qual se colocava a substância a dessecar e uma substância higroscópica — anidrido fosfórico, ácido sulfúrico concentrado, hidróxidos de potássio e sódio ou outro material que tivesse grande afinidade pelo vapor de água, sendo capaz de retirá-lo de uma atmosfera ou eliminá-lo de uma mistura gasosa. O processo era acelerado fazendo-se o vácuo no recipiente, já que num ambiente com pressão inferior à atmosférica e ausência de oxigênio, a água contida na substância a dessecar

entra em ebulição mais rapidamente e numa temperatura mais baixa do que a requerida no ambiente externo. No caso da vacina, a necessidade de preservar o vírus vivo, protegendo-o do calor e de variações térmicas, exigia que a dessecação fosse feita a frio.

A técnica original descrita por Sawyer, Lloyd e Kitchen (1929, p.1-13) utilizava ácido sulfúrico e imersão em mistura de sal e gelo. Havia uma preparação prévia. Uma hora antes, colocava-se o dessecador de vidro tipo Hempel num banho refrigerante de sal grosso e gelo. Na tampa do aparelho introduzia-se o agente de dessecação: aproximadamente 130 c.c. de ácido sulfúrico concentrado. Os tubos com vacina, por sua vez, eram congelados em banho de álcool-CO_2 tendo-se o cuidado de movimentá-los circularmente de maneira a espalhar o material e formar uma camada uniforme. Os tubos com a vacina congelada eram arrumados num suporte e mergulhados numa camada de glicerina posta no fundo do dessecador, para que mantivessem a mesma temperatura da mistura de sal e gelo. Tampava-se o dessecador e acionava-se a bomba elétrica, até que se escutasse "a pancada característica que se nota quando o vácuo é quase perfeito" (*Manual da vacina*, p. 44).

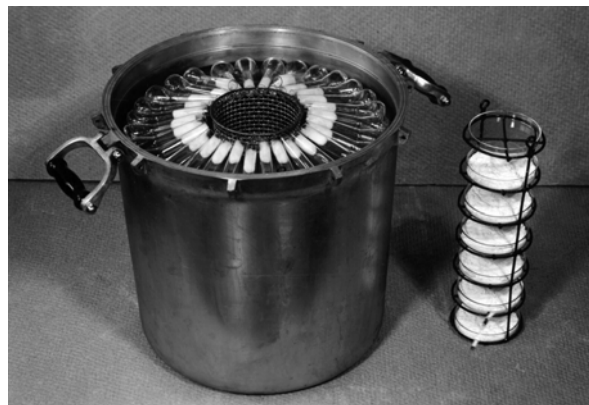
Aparelho de dessecação da vacina, usando vácuo e ácido sulfúrico em mesa refrigeradora. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/ LAFA/ Bio-Manguinhos/Fiocruz

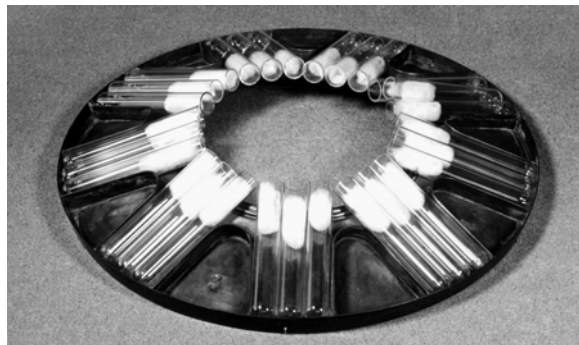
O dessecador, ainda banhado em gelo e sal, permanecia no quarto frio por 18 a 20 horas, com a bomba funcionando ininterruptamente para "compensar os pequenos vazamentos do sistema". Depois era descongelado por simples exposição à temperatura ambiente. Antes de abri-lo, introduzia-se ar previamente dessecado por passagem através de cloreto de cálcio ($CaCl_2$). Os tubos com vacina eram retirados e selados.

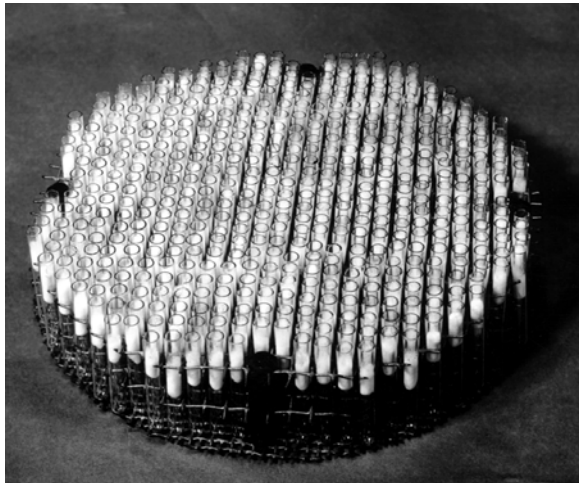
Para evitar o penoso trabalho de se colocar gelo e sal à volta de tantos dessecadores, construiu-se uma mesa refrigeradora, cujo tampo continha solução de cloreto de cálcio mantida a -10°C por meio de corrente elétrica. As bases dos dessecadores ficavam imersas no líquido frio, por 24 a 48 horas. Esse método não deu resultados muito bons, porque o ácido depositado na tampa de cada aparelho ficava exposto à temperatura relativamente alta do ambiente. Quando se demonstrou que a evaporação da vacina era suficientemente rápida para que ela se mantivesse congelada durante as primeiras etapas da dessecação, abandonaram-se as tentativas de manter as bases dos aparelhos em temperatura abaixo do ponto de congelação. Pelo novo método, o material a dessecar era congelado da maneira descrita acima e colocado no dessecador, que recebera o ácido sulfúrico mas não a glicerina. Com a bomba Megavac, obtinha-se bom vácuo em vinte minutos. Os dessecadores eram levados ao quarto frio, onde ficavam expostos a -5°C, até a hora de serem abertos. As etapas subseqüentes eram as mesmas.

Verificou-se, porém, que, na fase final, a eficiência do ácido sulfúrico era prejudicada pela diluição que sofria com a primeira água desprendida pela vacina. Fez-se, então, outra modificação na técnica. A dessecação passou a ser interrompida depois de 24 horas para que o ácido semidiluído fosse substituído por ácido novo, concentrado. Tampavam-se os dessecadores, refazia-se o vácuo e os aparelhos eram levados de volta ao quarto frio, por mais 24 horas. Esse processo dava bons resultados quando os volumes a dessecar não ultrapassavam 40 c.c. por dessecador. Para quantidades maiores, era necessário usar tantos aparelhos que se tornavam inevitáveis as variações, às vezes grandes, no grau de dessecação num mesmo lote de vacina.

Após a filtragem e distribuição da vacina em ampolas, processa-se o congelamento num banho de álcool em temperatura muito baixa, obtida com neve carbônica. As ampolas com a vacina congelada são transferidas para os dessecadores que operam com vácuo e ácido sulfúrico na mesa exibida na página anterior.
A dessecação, imperfeita, demora de 24 a 48 horas.
Rio de Janeiro, RJ, 1939.
Filme Preparação da vacina da febre amarela/Coc/Fiocruz

Em 1940, foi adotado, com algumas modificações, o método descrito por Bauer e Pickles (1940, pp. 83-8) — dessecação com condensador de baixa temperatura e óxido fosfórico (P_2O_5) — que permitia processar grandes volumes de vacina uniformemente, utilizando-se um único aparelho.

Modelo de dessecador que substituiu o anterior, de alumínio invertido, medindo 38 x 39 cm, com tampa torneada em duralumínio, contendo as ampolas com vacina e os tampões de algodão. Do lado de fora, vê-se o suporte que recebe a substância higroscópica (óxido fosfórico). Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

O novo dessecador era um caldeirão de alumínio medindo 38 x 39 cm, com tampa torneada em duralumínio. O fechamento hermético era obtido por pressão atmosférica, quando se fazia o vácuo no seu interior. As ampolas eram arranjadas em bandejas de cobre, radialmente, com as aberturas voltadas para o centro. O dessecador comportava dez bandejas superpostas, com cerca de trinta ampolas cada, perfazendo trezentas ampolas. Os tubos de 16 x 100 também eram dispostos radialmente, mas em bandejas diferentes, cabendo 450 no dessecador. Tubos de 75 x 10 mm eram montados verticalmente no fundo do aparelho, e neste caso cabiam quinhentos.

No interior do dessecador, as ampolas são dispostas radialmente em bandejas de cobre, com a abertura dirigida para o centro. Para tubos de 16 x 100 mm, como os mostrados na imagem, a capacidade do dessecador é de 450 tubos. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

No centro dos anéis com tubos ou ampolas era introduzido um suporte especial com seis tampas de placas de Petri superpostas contendo óxido fosfórico (P_2O_5), substância usada no final da dessecação.

Para tubos de 10 x 75 mm, a capacidade de dessecação aumentava para quinhentas unidades, montadas verticalmente no fundo do dessecador. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

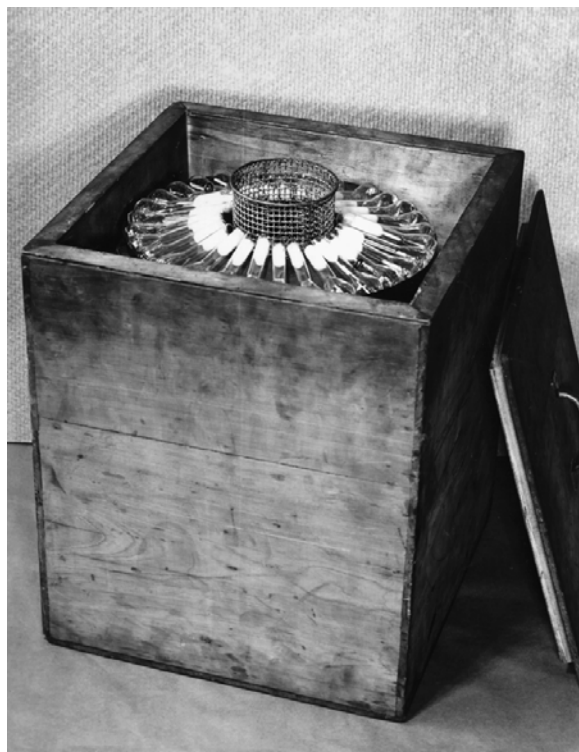
O condensador desempenhava papel importante. Era um cilindro metálico (63 x 10 cm), com tubos de entrada e saída, que ficava mergulhado numa grande "garrafa térmica" tampada contendo mistura de álcool e neve carbônica. Sua função era reter a umidade dos gases que atravessavam aquele cilindro, já que ela condensava, ao entrar em contato com suas paredes geladas. Isso valia tanto para o vapor de água despreendido pela vacina como para os gases que tinham de ser introduzidos no dessecador, na hora de desfazer o vácuo, em substituição ao ar atmosférico carregado de umidade.

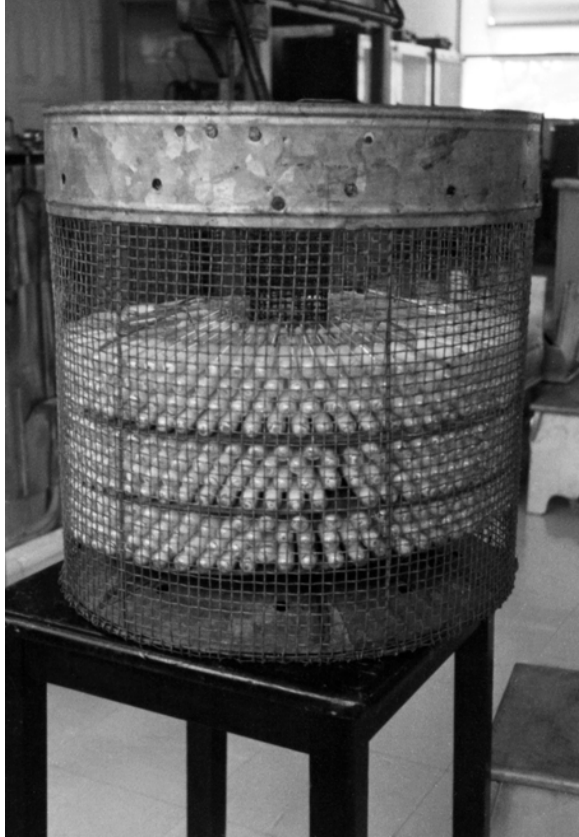
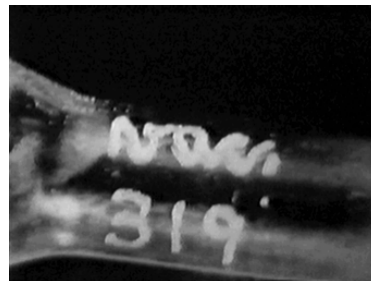
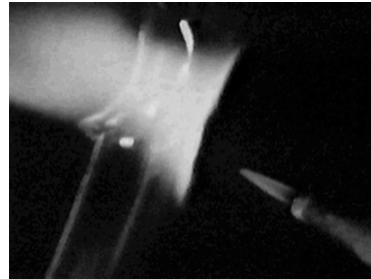
O condensador, cilindro metálico medindo 63 x 10 cm, é mergulhado numa grande "garrafa térmica" tampada, contendo a mistura de álcool e neve carbônica. Os tubos de entrada e saída do condensador são ligados ao dessecador e à bomba de vácuo. Sua função é condensar a humidade do gás introduzido no desse cador.
Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Dessecador, condensador, duas bombas de vácuo Cenco-Megavac e outros componentes do aparelho estavam montados num carro de madeira para facilitar o transporte nas diferentes etapas do processo. Este principiava com o congelamento da vacina. À medida que se enchiam os tubos e ampolas, eram colocados em suportes especiais para imersão em banho congelante de álcool-CO_2, a -75ºC. Não existia, ainda, a máquina com rolos para girar as ampolas, e assim o operador tinha de agitá-las, circularmente, para que o conteúdo solidificasse em camada fina. Isso facilitava depois a reidratação. Enquanto outro operador arrumava os tubos ou ampolas com a vacina congelada no dessecador, este era mantido em neve carbônica dentro de uma caixa de madeira insulada, para que o material não degelasse.

O dessecador era retirado da caixa insulada, tampado e conectado ao condensador. Acionavam-se as duas bombas de vácuo, que produziam a pressão desejada em uma hora, permanecendo ligadas até o dia seguinte. Enchia-se, então, o dessecador com ar que antes atravessava o condensador, deixando nas paredes grande parte de sua umidade, retirava-se a tampa e se introduzia aquele suporte com os recipientes que continham o óxido fosfórico. O aparelho era fechado de novo — tudo isso com muita rapidez — e as bombas voltavam a funcionar. Ao cabo de seis horas, renovava-se o óxido fosfórico, e só na manhã do segundo dia o processo chegava ao fim. Antes de abrir pela última vez o dessecador, injetava-se nele azoto dessecado por lenta passagem através do condensador, que cumpria sua função por estar imerso na mistura gelada de álcool-CO_2.[19]

Hoje, introduz-se nitrogênio ultrapuro e estéril nos liofilizadores industriais de alto vácuo, ao final do processo de desidratação da vacina, por congelação brusca a baixa temperatura seguida de rápida evaporação no vácuo. Os frascos, que contêm o pó fino, muito higroscópico, em que "vegetam" os vírus vivos são tampados com as rolhas de borracha butílica revestidas de silicone, e lacrados com selo de alumínio, antes de serem armazenados em câmara fria, entre 2ºC e 8ºC.

Montagem dos aparelhos — bomba Megavac, dessecador e garrafa térmica que contém o condensador — para o início da operação de dessecação. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Caixa termicamente isolada para evitar o degelo da vacina antes do início da dessecação. Rio de Janeiro, 1940.
The Organization and Detailed Procedures of the Vaccine Division of the Yellow Fever Laboratory/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Ampolas com vacina arrumadas para a dessecação. Década de 1970.
Álbum LAFA/ Bio-Manguinhos/ Fiocruz

A selagem dos tubos e ampolas com vacina que acabava de ser dessecada era um processo muito complicado e vulnerável nos anos 1940. Dois ou três operadores tinham de trabalhar muito rápido para que a vacina, altamente higroscópica, não absorvesse a umidade do ar durante o tempo decorrido entre a abertura do dessecador e o fechamento dos tubos ou ampolas. Primeiro, eram arrolhados com cortiça, mas sem se retirarem as mechas de algodão colocadas logo em seguida à distribuição da vacina pelos recipientes. Arrumados em suportes com capacidade para cinqüenta tubos ou 42 ampolas, passavam para as mãos de outro operador, que aplicava a chama de gás-oxigênio. Antes de obturar o recipiente, tinha de remover a rolha de cortiça e puxar a mecha de algodão, mas só até a extremidade, de modo a bloquear a entrada de ar com oxigênio e umidade.

Fechamento ou selagem das ampolas com maçarico. Com um esmeril, grava-se em cada recipiente a data e o número do lote da vacina correspondente. Rio de Janeiro, RJ, década de 1940.
Filme Preparação da vacina da febre amarela/ Cinemateca Brasileira

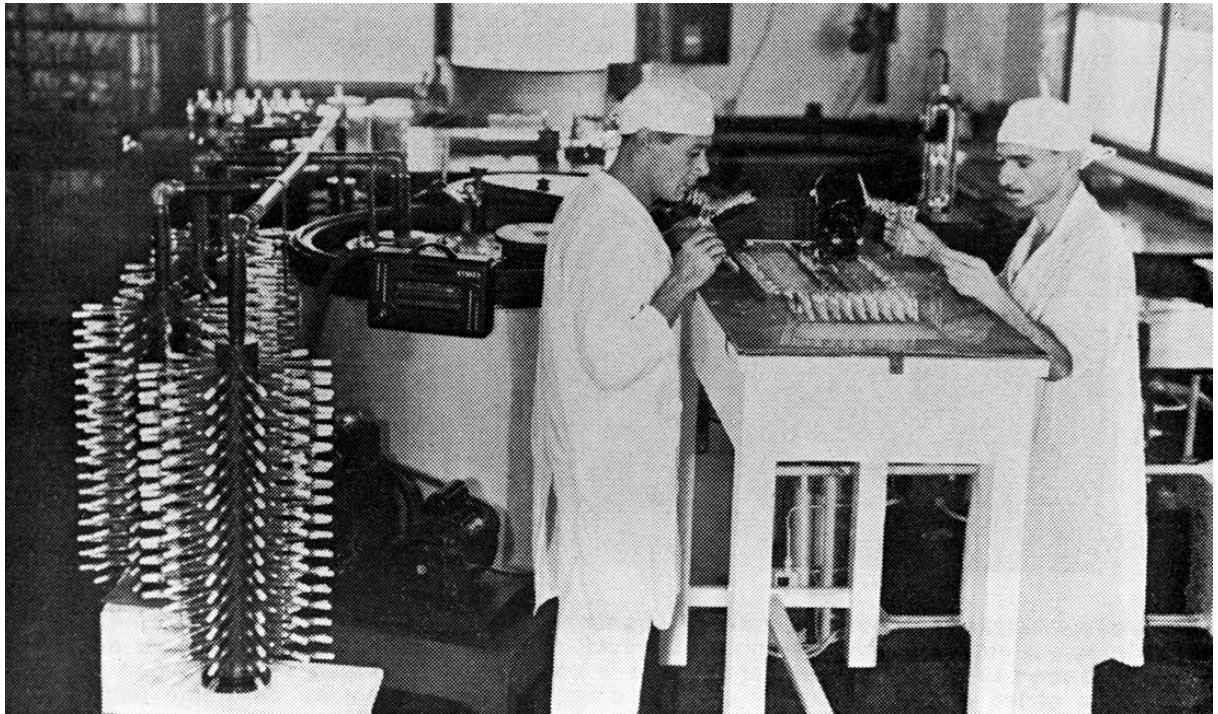
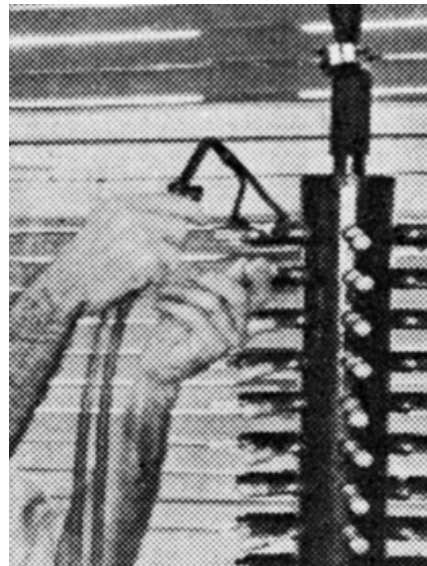
Tubos e ampolas eram marcados com o número e letra do sublote a que pertenciam.[20] Antes de serem armazenados no “quarto frio”, separavam-se o primeiro e último recipiente fechado para se fazer o teste que determinava a presença de água residual.

Após a Segunda Guerra Mundial, com a normalização do comércio internacional e a reconversão da indústria norte-americana para fins pacíficos, foram introduzidos vários melhoramentos na aparelhagem utilizada pelo laboratório. Durante o ano de 1947, foi adquirida uma geladeira para preservação do vírus a -30°C, uma autoclave para esterilização da vidraria e ferramental utilizado na preparação da vacina. A preparação de solução fisiológica tornou-se uma “seção”, com sala própria. Dos Estados Unidos importou-se ainda um dispositivo para abrir maior número de ovos na hora de retirar os embriões infectados, e um novo dessecador, que entrou em operação já em agosto de 1946. Um ano depois, começou a ser usado aquele sistema de distribuição que enchia ampolas a cada “pedalada”. A instalação, em 1948, de uma câmara frigorífera para preservação da vacina, depois de preparada, à temperatura de -25°C completou “a série de medidas idealizadas com o fim de melhorar a técnica de preparo da vacina. ... Com esses dois melhoramentos, a secagem mais perfeita da vacina e sua conservação a temperatura mais baixa, acredita-se seja possível no futuro fabricá-la somente durante a época do ano em que há menos dificuldade de obtenção de ovos embrionados, formando assim um estoque que será utilizado até que chegue novamente à época favorável, que é durante os meses menos quentes do ano” (“Resumo das atividades do laboratório” em 1948).

“A partir do lote nº 970, a vacina está sendo dessecada por processo diferente do que vinha até aqui sendo adotado” — escreveu Penna em outubro de 1948 (ibidem). Com o equipamento utilizado a partir de então, certamente aquele descrito em 1956, o vácuo produzido mais eficientemente constituía o principal agente físico do processo de dessecação, subdivido, agora, em dois estágios, que não requeriam mais o uso de dessecante químico.

Dessecador da vacina, fechado com tampa de alumínio e ligado por meio de grosso tubo metálico ao condensador que está mergulhado em álcool refrigerado no segundo recipiente. Rio de Janeiro, RJ, 1946.
Manual de Instruções Técnicas e Administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Suporte contendo tubos de vacina para os introduzir em uma câmara metálica que contém álcool mantido em baixa temperatura graças a um refrigerador elétrico especial. O objetivo da operação é dessecar a vacina em estado congelado, para garantir a concentração e eficiência do vírus vacínico. Rio de Janeiro, RJ, 1946.
Manual de Instruções Técnicas e Administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Vista geral da sala de dessecação, onde se observa um lote de vacina no estágio final do processo (à esquerda), enquanto as ampolas de outro lote estão sendo congeladas para serem colocadas no dessecador resfriado.
Rio de Janeiro, RJ, 1956.
Penna, 1956, p. 84

O dessecador era de ferro e bem maior: 45 cm de diâmetro e 75 cm de profundidade. Álcool gelado na unidade frigorífica circulava numa serpentina de cobre pela parte externa da câmara dessecadora, garantindo o frio necessário para a conservação do vírus vivo. Uma camada de isolante térmico coberta por fina folha metálica ajudava a conservar ambiente propício àquela operação bioquímica. O dessecador era conectado por um tubo de metal ao condensador, muito parecido com aquele usado em 1942: um cilindro de latão, fechado na base, com duas aberturas na parte superior, uma para a conexão com o dessecador; a outra dando passagem a um tubo que ligava o condensador à bomba de vácuo, uma Hypervac fabricada pela Central Scientific Company, de Chicago.

Detalhe da mão do operador no momento em que fecha as ampolas nas “árvores” ou “cachos”, com maçarico de fogo cruzado.
Rio de Janeiro, RJ, 1956.
Penna,1956, p. 86

A temperatura do dessecador era regulada para -10°C, mas quando se obtinha o vácuo e não havia mais risco de degelar a vacina, podia subir vagarosamente. A dessecação prosseguia noite adentro, funcionando a bomba de vácuo sem parar. O condensador — no texto de 1956 chamado também de *cold trap*, armadilha fria — era mantido a -80°C por imersão no álcool proveniente da unidade frigorífica (Penna, 1956, pp. 82-4).

Esse era o primeiro estágio do processo. No dia seguinte começava o segundo: tratava-se de remover qualquer umidade que pudesse ser absorvida da atmosfera pela vacina seca desde a abertura do dessecador até a selagem das ampolas. Eram usadas, então, estruturas tubulares verticais também chamadas de 'árvores' ou *manyfolds*, um tubo de cobre de 7,5 cm de diâmetro e 75 cm de comprimento, montado numa base pesada de metal para ter estabilidade, com 204 saídas dispostas radialmente. Cada saída era um segmento de tubo de cobre soldado à abertura perfurada no tubo principal. As ampolas eram afixadas a essas saídas por meio de tubos de borracha lubrificados com óleo de rícino. Cinco "árvores" davam conta de um lote de vacina usual, isto é, cerca de mil ampolas.

Através de tubos de metal e juntas de borracha, as estruturas tubulares eram conectadas ao condensador, à bomba de vácuo e a um manômetro de McLeod, processando-se a dessecação em escala menor, em cada recipiente de vacina, através das mechas de algodão que não haviam sido removidas dos gargalos das ampolas. O processo era concluído somente no dia seguinte. O vácuo era interrompido pela introdução de nitrogênio seco, e as estruturas tubulares, removidas para o lugar onde as ampolas eram seladas com um maçarico de oxigênio de dupla chama.[21] Depois de inspecionadas e numeradas, eram armazenadas a -25°C.

> No novo processo, são usadas ampolas de feitio diferente — escrevia Penna em 1948 — que permite serem elas seladas com maçarico enquanto ainda ligadas ao aparelho de dessecação ... Pelo processo até então empregado, embora fosse facilitada a secagem da vacina distribuída em grande número de ampolas contendo pequeno volume em cada uma, não era possível obter

Fechamento das ampolas nas "árvores" ou "cachos". Rio de Janeiro, 1966.
Álbum LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

> água residual abaixo de 1%, medida pelo processo do P_2O_5 no vácuo. Muitas vezes mesmo essa unidade residual chegava até 2% ... Pelo novo método, consegue-se com facilidade um teor de água residual de 0,5 %, na maioria das vezes, chegando-se mesmo a obter valores bem abaixo desse.

Um dos testes de rotina do laboratório de febre amarela tinha por objetivo determinar a água residual presente na vacina após a dessecação, já que ela encurtava o tempo de conservação do vírus, especialmente quando a vacina era levada a campo. O teste era feito com o material contido no primeiro e último tubo ou ampola selados de cada lote que se fabricava. Em linhas gerais, consistia em verificar-se o peso perdido por essas amostras quando submetidas à temperatura de 110°C durante certo tempo. Em 1941-42, as vacinas feitas com 100% de soro davam de 1% a 11,2% de umidade. Aquelas feitas com 50% de soro ou com suco de embrião não diluído apresentavam umidade residual de 2% a 2,5%. Lotes feitos com 40% de extrato aquoso de embrião deram 5% a 6% de umidade. Os motivos para estas variações não eram bem conhecidos na época. Supunha-se que estivessem relacionados à "quantidade de material gorduroso volátil que é proporcionalmente maior nos extratos de embrião do que no soro humano" (*Manual da vacina*, p. 70).

O primeiro cuidado a tomar-se era evitar a presença de água residual nos frasquinhos usados no testes. As amostras de vacina seca eram desagregadas, transferindo-se rapidamente o conteúdo do tubo ou ampola para os frascos de teste, que eram tampados e pesados. A diferença entre o peso atual e o do frasco vazio era o peso inicial da amostra. Os frascos, destampados, eram postos em cubas de vidro e introduzidos no forno de secagem, por 18 horas. Esperava-se que o material atingisse a temperatura ambiente para se pesar novamente os frascos, "o mais depressa possível". A perda ocorrida durante o aquecimento representava o peso da água expelida, e era usada para calcular a percentagem de umidade contida originalmente na amostra. Durante o teste, as manipulações tinham de ser feitas com muita rapidez, e sempre com pinças protegidas com borracha, para evitar a interferência da umidade do ar e dos dedos. Era preciso, inclusive, determinar, verificar a todo momento a umidade relativa da atmosfera, pois variações acentuadas podiam comprometer os resultados.

Cuba de vidro com frascos de pesada utilizada para determinação da água residual presente em amostras da vacina dessecada. Rio de Janeiro, RJ, 1941-1943.
Manual da Vacina/LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Titulação

"Além das provas bacteriológicas para controle de esterilidade", — lê-se em Bicca (1988, pp. 162-3) — "procedia-se à titulação de cada lote de vacina para prova de concentração de vírus mediante a inoculação intracerebral em camundongos brancos. Uma amostra de cada lote também era inoculada ainda em macaco *rhesus*, para se verificar qualquer possível aumento do seu viscerotropismo ou neurotropismo".

Em três momentos do processo de fabricação da vacina, — por ocasião da abertura dos ovos para a retirada dos embriões, após a distribuição do líquido vacínico pelos tubos e ampolas e imediatamente após a dessecação — e em sete momentos durante a armazenagem — um, três, seis, nove, doze, dezoito

e vinte e quatro meses — era preciso verificar em que estado se encontravam os vírus, que deviam permanecer vivos e com potência suficiente para suscitar no indivíduo vacinado a produção de anticorpos. As operações manuais, químicas e mecânicas, e as condições ambientais podiam danificar a população de vírus existente no meio líquido ou dessecado da vacina.

Chamava-se dosagem ou titulação o controle da vitalidade e potência dos vírus. Em função dela, calibrava-se a diluição em que a vacina ia ser empregada, de maneira a não conter vírus vivos a menos, tornando-se, assim, incapaz de produzir a imunidade, nem vírus demais, que pudessem suscitar reações danosas no homem.

A dosagem ou titulação consistia, essencialmente, no estabelecimento de uma correlação entre determinada diluição do material viral e determinada percentagem de mortes de camundongos inoculados com este material. Havia uma técnica padrão a seguir, mas o rigor de sua execução, por si só, não garantia a qualidade do resultado. A habilidade e intuição do operador eram essenciais, tanto que o *Manual da vacina* (pp. 47A-48) especificava: "dosagens ... só serão feitas por pessoas designadas pelo chefe da seção, porque não se conseguem resultados uniformes com essa técnica senão com bastante experiência".

Usava-se o conteúdo de uma ampola ou dois tubos com vacina dessecada. Os recipientes eram abertos, com precauções de assepsia, e se reidratava a vacina com solução salina fisiológica, em temperatura ambiente, e de novo, com muita rapidez, para que o pó não absorvesse umidade atmosférica. Adicionava-se a solução fisiológica em volume tal que desse uma diluição inicial de 1:10. Somente depois que se obtinha uma mistura bem homogênea, começavam a ser feitas as diluições em série. Em 1941-42, isso era feito com soro humano normal ou de *rhesus* diluído a 1:10 em solução salina fisiológica; em 1956, só se usava o soro fisiológico (NaCl).

Adicionavam-se, então, nove partes desse diluente à vacina reidratada, obtendo-se a proporção 1 para 10. Tomava-se esse material diluído uma vez como unidade, e se acrescentavam

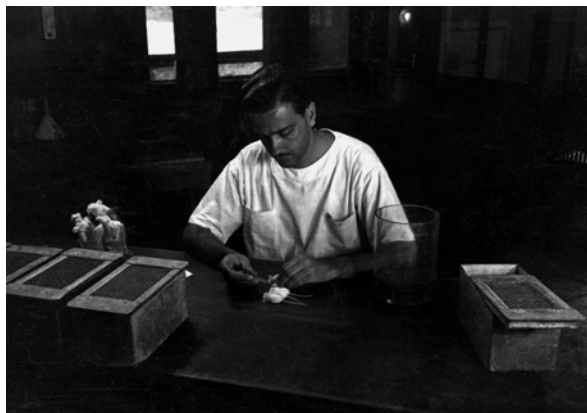
Em acacos *rhesus* são testadas vacinas preparadas no laboratório. A inoculação de vacina, cerca de 0,5 c.c., é realizada em plena massa encefálica após a anestesia do animal, a raspagem da região frontal e sua desinfecção. Munido de um bisturi, o operador abre passagem para a agulha, nessa parte do crânio. Ao final do procedimento, o orifício é fechado com uma gota de colódio.
Rio de Janeiro, RJ, década de 1940.
Filme Preparação da vacina de febre amarela/Cinemateca Brasileira

Importava-se da Índia centenas de *rhesus* (Macaca Mullata), muito caros. Em 1935, Henrique Aragão obteve a cessão da ilha do Pinheiro, fronteira ao Instituto, para uma colônia desses animais e de espécies brasileiras como Cebídeos e Hapalídeos. Na "ilha dos Macacos", absorvida depois pela do Fundão, funcionou uma Estação de Hidrobiologia. Com o progressivo aterramento e a ocupação desordenada daquele trecho da Baía de Guanabara, os macacos foram transferidos para as gaiolas da Primatologia, no *campus* de Manguinhos, em 1980. Rio de Janeiro, RJ, 1972. Foto: Luís Alberto e Pedro Paulo Koellreutter. "Manguinhos: a luta contra os inimigos invisíveis". *Manchete*, 19.08.1972, p. 93-8.

nove partes iguais de diluente: obtinha-se agora a proporção 1:100. A operação era repetida cinco ou seis vezes, chegando-se às diluições um (de material virulento) para cem mil ou um milhão (de partes de diluente). Certa quantidade de cada diluição era injetada em camundongos — em 1942, três grupos de seis camundongos; em 1956, 12 animais. No primeiro patamar de diluição, com o vírus ainda bem concentrado, morriam todos. No patamar seguinte, morriam menos. Segundo o *Manual da vacina* (p. 48), o *end point* devia ser bem ultrapassado, sobrevivendo todos ou, pelo menos, quase todos os camundongos na última diluição.

A inoculação dos camundongos, por via intracerebral, requeria cuidados muito especiais. Era nesse momento, sobretudo, que contava a experiência do operador. Pequenas variações de técnica, relacionadas principalmente ao lugar e à profundidade da inoculação, podiam causar diferenças muito grandes no tempo de incubação ou na mortalidade dos camundongos inoculados. Quando estudava a susceptibilidade comparativa de camundongos recém-nascidos, micos e pintos à infecção com o vírus da febre amarela, a dra. Mary B. Waddell ressaltou a importância desse "fator pessoal", que era "de conhecimento geral, mas não no grau manifesto. Verificou-se, com surpresa, que o bom inoculador pode perder o dom, e que aparentemente esse caso de mudança do local escolhido para a inoculação poderá resultar na manifestação de mais alto teor de vírus" ("Relatório anual do Laboratório de Transmissão da Seção de Febre Amarela").

Segundo a técnica padrão descrita em 1942, usava-se uma seringa tipo tuberculina com agulha de meia polegada e calibre 25. Enrolava-se arame fino de cobre na agulha, até exatamente 2 mm da ponta, para assegurar profundidade uniforme de inoculação. Com uma das mãos, o operador segurava o camundongo previamente anestesiado com éter; a seringa, na outra mão, perfurava o crânio perpendicularmente, num ponto situado precisamente a 2mm da linha mediana e 3mm para trás do olho. O volume inoculado era sempre 0,03 c.c.,

"cuidadosamente medidos". Num cartão, era registrada a evolução do estado do camundongo, desde a paralisia até a morte por encefalite, que em geral ocorria 21 dias após a inoculação.[22]

Inoculação intracerebral em camundongos. Cada amostra de vírus é injetada em seis camundongos. Nas três semanas seguintes à inoculação, os camundongos adoecem, tornam-se paralíticos e morrem dependendo da virulência do produto injetado. Rio de Janeiro, RJ, década de 1940.
Filme Preparação da vacina de febre amarela/Cinemateca Brasileira

"O título duma vacina é a recíproca da diluição que mataria 50% dos camundongos inoculados", segundo o método estatístico de Reed e Muench (1938, pp. 493-7). Como se calculava a dose letal para esses 50% dos camundongos? Suponhamos que estivesse entre um para cem e um para mil. Suponhamos, então, que fosse um para quinhentos. Assim, dividindo-se o concentrado viral em quinhentas partes de diluente, morriam 50% dos camundongos, o que significava dizer que aquela quantidade de concentrado continha quinhentas doses. Mas o cálculo não terminava aí, pois o volume inoculado em cada camundongo era sempre 0,03 c.c.

Para chegar-se ao título da vacina para uso humano, era preciso multiplicar o título baseado nesse volume por um fator matemático, que dava o número de DML — *letal doses for mouse*, ou doses letais para o camundongo — por centímetro cúbico de vacina. E se multiplicava pelo fator 16,6 para calcular-se o número de DML por tubo com capacidade para 0,5 cc de vacina dessecada. Posteriormente, passou-se a usar a sigla LD_{50} — que significa doses letais para 50% dos camundongos.

Segundo os padrões internacionais estabelecidos em 1944 para a fabricação e controle da vacina contra a febre amarela,[23] a quantidade mínima de vírus ativo para a imunização satisfatória do homem era de 500 LD_{50} — depois passaria a ser 1.000 LD_{50}. No laboratório do Rio de Janeiro, adotou-se como dose mínima aquela que continha 1.000 LD_{50}, quando se usavam vacinas com diluição de 1:100. Empregavam-se apenas duas diluições em campo 1:100 ou 1:50, que reduzia à metade o número de doses no tubo (de duzentas para cem), para compensar eventual queda na concentração de vírus vivos em conseqüência de exposição excessiva à temperatura ambiente. Se o título não permitisse que um lote fosse usado nessa diluição, ele era considerado impróprio para uso em campo. As concentrações de vírus obtidas pelos métodos usados no laboratório eram no entanto muito superiores.[24] Segundo tabela apresentada por Penna, na descrição de 1956 (p. 87), vinte lotes "típicos" de vacina preparados no Instituto Oswaldo Cruz davam, em média, títulos de 1:232,000 e 1:126,000, antes e depois da dessecação, que reduzia quase à metade a potência da vacina.

A decisão de manter elevada a titulação da vacina tinha relação com os danos que os vírus sofriam durante o tempo de armazenagem, com os freqüentes desarranjos do sistema de refrigeração, e especialmente com as dificuldades de transporte e a ausência de uma cadeia de frio para sustentar a titulação até as longínquas regiões interioranas onde grassava a febre amarela silvestre.

Em dezembro de 1949, por exemplo, Penna registrava:

> Desde algum tempo vem se notando que a imunidade produzida pelo vírus 17DD era tão baixa que na maioria dos casos não podia ser revelada pela prova de proteção em uso corrente no laboratório em amostras colhidas trinta dias após a vacinação. Aventada a hipótese de que o máximo título de anticorpos não era atingido dentro desse prazo, resolveu-se fazer a experiência de campo em que as amostras eram colhidas antes da vacinação, trinta e noventa dias após a vacinação. De fato, a porcentagem de positivos noventa dias após a vacinação é muito superior à de trinta dias. Entretanto, seria de desejar obter títulos mais altos nos soros pós-vacinação. Tentativas visando essa finalidade serão feitas nos próximos anos ("Resumo das atividades do laboratório" em 1949).

As adversidades enfrentadas pelo vírus vivo até o momento de ser inoculado, e o risco constante de perda de potência da vacina eram, em certa medida, neutralizados pela elevada titulação dos lotes recém-fabricados; também, pelo esforço de se obter a máxima dessecação da vacina, e de se concentrá-la de maneira que duzentas ou, no mínimo, cem pessoas pudessem ser vacinadas com o conteúdo de uma única ampola.

Lotes de vacina com a mais alta titulação e a menor percentagem de umidade residual eram escolhidos quando se tinha de alcançar lugares de difícil acesso, como, por exemplo, igarapés da Amazônia, só acessíveis por canoa. Nessas condições, a vacina podia permanecer sem refrigeração por até 15 dias, sendo diluída a 1:50. Para as remessas a países estrangeiros, selecionavam-se, também, lotes com alto título, fixando-se a validade por um período de seis meses, desde que a vacina fosse mantida à temperatura de 5°C ou menos (Penna, 1956, p.88).

Origem dos dados sobre a produção da vacina contra febre amarela

As tabelas e gráficos exibidos nos capítulos três e quatro, e muitas afirmações feitas no texto baseiam-se em dados contidos em 14 fichários pertencentes ao acervo do Laboratório de Vacina Contra a Febre Amarela (LAFA), localizado no Pavilhão Henrique de Beaurepaire Rohan Aragão, um dos prédios do complexo Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Os fichários contêm principalmente relatórios mensais e anuais de atividades do laboratório, com dados sobre a manufatura da vacina em 1943-45, quando o laboratório pertencia ainda à Fundação Rockefeller; 1946-49, quando esteve subordinado ao Serviço Nacional de Febre Amarela; e 1950-82, quando passou a Instituto Oswaldo Cruz, depois Fundação Instituto Oswaldo Cruz e, por fim, Fundação Oswaldo Cruz.

Os relatórios mensais e anuais (para 1943, só há relatório anual) apresentam informações quantitativas sobre os lotes produzidos e respectivas diluições para envase, demanda e estoque de vacina; doses utilizadas no próprio laboratório em testes bacteriológicos, de potência, proteção etc. Encontram-se, também, informações qualitativas sobre fatos técnicos ou administrativos relacionados à preparação da vacina, como melhorias tecnológicas, planejamento para o exercício seguinte, licenças e férias de funcionários, exportação de vacinas, convênios com órgãos nacionais e internacionais de saúde etc.

Depois da transferência do laboratório para o Instituto Oswaldo Cruz (1950), observa-se acentuado declínio da riqueza em informações desses relatórios, especialmente no tocante ao aprimoramento tecnológico da vacina. O fato de serem produzidos para figurar no relatório anual da Divisão de Vírus do IOC, ao qual o LAFA ficou subordinado, explica, apenas em parte, esse empobrecimento. Os volumes referentes às décadas de 1960 e 1970 contêm, assim, alguns relatórios anuais de outros laboratórios da Divisão de Vírus: Cultura de Tecidos e Enterovírus (1967 e 1968); Histopatologia (1969); Vírus e Tumores (1967); Vacina Antigripe (1968-69) e Vacina Antivariólica (1968-69/ 1970).

No momento em que iniciamos a consulta ao acervo do LAFA, ele se encontrava depositado, sem nenhuma ordenação, numa sala que entrou em obras. Para viabilizar a recuperação dos dados referidos no presente trabalho, criamos uma ordenação sumária e provisória:

Vol. I [1943-1953] — Produção Antiamarílica
Vol. II [1954-1967] — Produção Antiamarílica
Vol. III [1968-1969] — Produção Antiamarílica
Vol. IV [1970-1973] — Produção Antiamarílica
Vol. V [1974-1976] —Produção Antiamarílica
Vol. VI [1977-1982] — Produção Antiamarílica
Vol. VII [Déc. 80-90] — Produção Antiamarílica
Vol. VIII [Déc. 60] — Seção de Vírus
Vol. IX [Déc. 60] — Seção de Vírus
Vol. X [1965-1968] — Correspondência
Vol. XI [1970] — Produção Antiamarílica e Antivariólica
LAFA 04 [1943-1964]— Produção Antiamarílica
LAFA 05 [1943-1964] — Seção de Vírus
LAFA 06 [1968-1969] — Seção da Produção

As informações quantitativas contidas nesses volumes são estruturadas segundo três padrões diferentes, que refletem, por um lado, as condutas político-administrativas específicas a cada período; por outro, mudanças na manufatura da vacina devidas a inovações tecnológicas ou à adequação às determinações da Organização Mundial de Saúde.

Registro de preparado de vírus 4201-4400, dolote 110-A ao 187-A, 17/08/1978 a 08/10/1982. LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Os dados quantitativos apresentados nos relatórios mensais e anuais do período 1943-82 baseiam-se numa série documental intitulada "Registro de preparado de vírus", perfazendo 46 volumes que abarcam o período de 1936 a 1982. Eles guardam as 'certidões de nascimento' dos lotes semente e vacina criados no laboratório. As páginas numeradas destes registros trazem, no cabeçalho, o número do lote, o lote do qual se originou, a data de preparação, os nomes dos técnicos e/ou médicos responsáveis pelo serviço, a quantidade correspondente de ampolas e de centímetros cúbicos de vacina. As colunas da página descrevem o percurso do lote até sua extinção, indicando as sucessivas saídas de partes dele, sob a forma de ampolas e de volume em centímetros cúbicos. Uma coluna traz observações sobre o destino de cada saída (dosagem, quebra, prova bacteriológica, vacinação etc.).

As tabelas e gráficos apresentados neste capítulo e no capítulo quatro foram preparados a partir dos dados contidos nos relatórios mensais e anuais que se encontram em 14 fichários. O primeiro padrão de estruturação dos dados vigorou no período 1944 a 1970. Cada relatório mensal relaciona lotes que acabam de ser produzidos e lotes produzidos anteriormente, considerados parte do estoque existente no começo do mês. Cada linha do documento consigna a saída de doses para uso interno e externo, provenientes de lotes novos ou antigos, indicando a diluição máxima recomendada para a vacinação e, por último, o resíduo de cada lote, que configurará, no relatório do mês seguinte, o estoque disponível.

Um relatório mensal, de duas ou três páginas, compreende, em geral, três partes: o cabeçalho define a temporalidade do documento; em seguida, o chefe do laboratório ou um seus auxiliares narra os fatos extraodinários ou rotineiros ocorridos durante o mês; e por fim, descreve, num quadro numérico, o movimento mensal do laboratório, discriminando o estoque, as doses de vacina existentes do começo do mês; a saída de doses para "vacinação" ou "outros usos"; a entrada, que são as doses produzidas naquele mês, "em valores aproximados" e, por último, o existente, que é a soma de "estoque' e "entrada" menos a "saída", distinguindo-se, porém, "estoque real" e certa quantidade de doses (de lotes semente secundários) que serão usadas para preparar outros lotes de vacina. Este valor é demarcado no "existente", mas não é subtraído dele. O existente no final de um mês é o estoque no começo do mês seguinte.

RELATÓRIO DE ATIVIDADES DO LABORATÓRIO DE VACINA ANTI-AMARÍLICA DURANTE O MÊS DE JANEIRO DE 1950.

I.O.C.- DIVISÃO DE VÍRUS - 2a. SEÇÃO

O Laboratório de Vacina foi incorporado ao Instituto Oswaldo Cruz.

Durante o mês foram preparados dois lotes de vacina: 14 e 15. Os lotes 12 e 13, preparados em dezembro p. passado têm título satisfatório. Nada se sabe ainda sôbre os lotes 14 e 15.

Havia em estoque, no princípio do mês 1.227.400 doses que foram elevadas para 1.395.000 pelos lotes 12 e 13.

Foram enviadas para vacinação no campo 80.000 doses; usadas para vacinação no laboratório 100 doses; usadas em contrôles 3.900 doses; usadas no preparo de outros lotes 1.500 doses; usadas para contrôle em animais 15.450 doses; descartadas por quebra de recipiente 1.600 doses; descartadas por contaminação tardia 99.300 doses do lote 13.

O balanço ao terminar o mês é de 1.148.000 doses.

MOVIMENTO DO ESTOQUE DE VACINA - DISCRIMINAÇÃO POR LOTE :

No. do lote	Diluição máxima	Doses em 1-1-50	Doses entradas	Doses saídas	Doses existentes
949	1:100	31.200	-	1.500	29.700
996	1:100	76.400	-	70.900	5.500
999	1:100	70.600	-	10.400	60.200
1.000	1:100	95.600	-	200	95.400
1	1:100	92.900	-	1.700	91.200
2	1:100	94.400	-	1.800	92.600
3	1:100	92.700	-	1.900	90.800
A transportar		553.800	-	88.400	465.400

2.

No. do lote	Diluição máxima	Doses em 1-1-50	Doses entradas	Doses saídas	Doses existentes
Transporte		553.800	-	88.400	465.400
4	1:100	91.900	-	1.700	90.200
5	1:100	96.100	-	1.800	94.300
6	1:100	97.300	-	3.000	94.300
8	1:100	99.100	-	1.600	97.500
9	1:100	99.200	-	1.800	97.400
10	1:100	99.700	-	2.000	97.700
11*	1:50	90.300	-	850	44.300
12	1:100	-	67.700	800	66.900
13	1:100	-	99.900	99.900	0
Total:-		1.227.400	167.600	201.850	1.148.000

Nota: Excluindo 29.700 doses do lote 949 que se destina exclusivamente ao preparo de outros lotes, o estoque ao terminar o mês é de 1.118.300 doses.

* - As ampôlas dêste lote passaram a conter, em lugar de 100, 50 doses cada um.

AV.

Relatório mensal de atividades, janeiro de 1950.
LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

As doses que "saem" destinam-se à "vacinação" e a "outros usos". Os relatórios anuais definem, na parte textual, qual proporção de doses foi enviada a órgãos públicos brasileiros — principalmente o Ministério da Saúde — e os relatórios mensais, quantas foram exportadas para outros países.

Os "outros usos" da categoria saída compreendem, nos relatórios mensais, diversas subcategorias. Em laboratório de vacina consignam-se doses inoculadas em pessoas que vêm se vacinar no próprio LAFA. Controle designa doses usadas em testes bacteriológicos, de qualidade, titulação, termoestabilidade etc. Outros itens designam saídas similares: prova (prova bacteriológica); verificação (de água residual ou da qualidade da dessecação) e estudos (doses reservadas para investigações no próprio LAFA ou em outros laboratórios). As maiores saídas para "outros usos" que não as vacinações se devem a contaminação (doses correspondentes em geral a lotes inteiros contaminados por microrganismos); descarte (por quebra de tubos e/ou ampolas ou por título baixo decorrente de falha de produção); e título, que designa queda do título durante a prolongada armazenagem da vacina, em virtude de variações térmicas, panes nos sistemas elétricos de refrigeração e outros fatores, o que em geral acarretava a necessidade de diminuir a diluição da vacina e, conseqüentemente, o número de doses derivadas do lote comprometido. Sob "diversos" enumeravam-se retiradas para consumos eventuais (cientistas e clínicos, outras instituições etc.).

No período de 1971 a 1977, isto é, a partir da criação da Fundação Instituto Oswaldo Cruz até a gestão de Vinícius da Fonseca, os dados são estruturados segundo novo padrão, no qual se observa maior preocupação com o controle dos lotes no início, meio e fim de cada mês.

No segmento Início do Mês são apresentados os itens disponíveis— doses existentes no estoque do mês anterior — e controle, que indica as que dependem de provas de inocuidade e atividade. Quando liberadas, estas doses integram o item "disponível" no Final do Mês ou no Início do Mês seguinte.

No segundo segmento, Movimento do Mês, são registradas as entradas —doses preparadas durante o mês, que dependem de testes de controle para liberação — e saídas, que reúnem as doses destinadas a vacinação ou descartadas por insuficiência de título, contaminação ou reprovação em outros testes.

No último segmento, Final do Mês, constam os itens disponível (doses aprovadas pelo controle) e controle (doses ainda não aprovadas). No mês de dezembro, este item apresenta o total de doses em estoque no ano que ali se encerra.

A partir dos fatos narrados nos relatórios mensais de atividades e dos dados referidos no item saídas, no Movimento do Mês, obtém-se o número de doses mensais destinadas a vacinação, geralmente maior do que a quantidade anual de doses entregues ao Ministério da Saúde e outros órgãos públicos, ou exportadas para outros países. Estes últimos valores encontram-se nos relatórios anuais de atividades ou ainda no “Resumo anual de atividades” do Laboratório de Vacina Antiamarílica, da Divisão de Virologia da Fundação Instituto Oswaldo Cruz, documentos de cunho oficial mais sintéticos, atentos sobretudo a compromissos decorrentes de convênios envolvendo a fundação, o Ministério da Saúde e agências internacionais como a OPAS.

No terceiro padrão de estruturação dos dados, correspondente ao período de 1978 a 1982, aparecem não apenas os valores da produção mensal e dos controles dos lotes manufaturados, mas também aqueles relativos a etapas intermediárias do processo de produção: ovos recebidos e inoculados, número de embriões coletados e volume de polpa obtido, em mililitros. A mudança reflete a adoção de novos insumos (ovos SPF, por exemplo) e novas técnicas; a adequação às normas cada vez mais rigorosas da Organização Mundial de Saúde e às novas rotinas administrativas que regem o Laboratório de Produção de Vacina contra a Febre Amarela da Coordenadoria de Produção de Vacinas Virais da recém-criada Superintendência de Bio-Manguinhos.

As tabelas apresentadas nos relatórios mensais do período contêm os itens lote (número de lotes preparados, quantificando-se a apresentação da vacina em 200 e 50 doses por ampola); entrada (doses produzidas), saldo anterior (estoque do mês anterior), saída (doses destinadas a testes e a vacinação), saldo atual (doses em estoque no final do mês) e disponível (estoque real, obtido pela subtração das doses sob controle do “saldo atual”).

RELATÓRIO DE ATIVIDADES DO LABORATÓRIO DE VACINA ANTI-AMARÍLICA, DURANTE O MÊS DE JANEIRO DE 1946.

S. N. F. A.

Durante o mês foram preparados 3 lotes de vacina; (902, 903 e 904). Os dois primeiros lotes têm título satisfatório. Ainda não se conhece o título do último.

Os dois primeiros vêm aumentar o estoque em 206 800 doses de vacina.

Havia em estoque no princípio do mês, 1 697 500 doses.

Foram enviadas para vacinações no campo, 250 000 doses; utilizadas para vacinações no laboratório, 100 doses; utilizadas em contrôles 9 200 doses; descartadas por queda de título e por quebra de recipientes, vacina correspondente à 105 500 doses e reservadas para estudos posteriores, 4 700 doses dos lotes 874, 881 e 888.

O balanço ao terminar o mês é de 1 534 800 doses.

A partir de 1º de janeiro, a Seção de Vacina passou a fazer parte do Serviço Nacional de Febre Amarela, sob o nome de Laboratório de Vacina Anti-amarílica.

MOVIMENTO DO ESTOQUE DE VACINA – DISCRIMINAÇÃO POR LOTE

Nº do lote	Rhesus inoc.	Dil. más.	Doses em 1.1.46	Doses ent.	Doses saídas	Doses exist.
831	Sim	1:100	54 300	-	-	54 300
863	Não	"	31 700	-	-	31 700
878	Sim	"	65 700	-	2 700	63 000
879	Não	"	80 200	-	-	80 200
880	"	"	94 800	-	-	94 800
885	Sim	"	74 200	-	70 400	3 800
886	Não	"	45 600	-	-	45 600
887	"	"	81 600	-	-	81 600
889	"	"	109 400	-	-	109 400
890	Sim	"	95 100	-	90 000	5 100
891	"	"	94 800	-	90 600	4 200
892	Não	"	88 900	-	200	88 700
893	"	"	72 000	-	300	71 700
894	"	"	93 800	-	400	93 400
895	"	"	49 200	-	300	48 900
896	"	"	64 800	-	200	64 600
897	"	"	108 500	-	400	108 100
898	"	"	97 800	-	200	97 600
899	"	"	104 100	-	104 100	0
900	Sim	"	105 300	-	2 100	103 200
901	Não	"	81 000	-	200	80 800
902	Sim	"	-	101 200	2 100	99 100
903	Não	"	-	105 600	600	105 000
Retirados (874, 881 e 888)			4 700		4 700	
Total =			1 697 500	206 800	369 500	1 534 800

Relatório mensal de atividades, janeiro de 1946.
LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

FIO CRUZ INSTITUTO DE PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS

RELATÓRIO DAS ATIVIDADES
LABORATÓRIO DE VACINA ANTIAMARÍLICA
outubro de 1973

No início deste mês havia um estoque de 7.553.800 doses de vacina disponível e 602.200 doses em fase de controle.
Foram fornecidas para vacinação 305.000 doses.
Durante o mês de outubro foram manufaturados 1.220.000 doses de vacina, atingindo no final do mês um estoque de 8.045.000 doses disponíveis e 1.009.600 doses em fase de controle.
Na relação abaixo o movimento do estoque de vacina no mês de outubro discriminados por lotes.

Nº LOTE	DOSES Início do mês		DOSES Mov. durante o mês		DOSES Final do mês	
	Disponível	Fase controle	Entradas	Saídas	Disponível	Fase controle
771	192.200	-	-	191.400	800	-
772	200.000	-	-	114.200	85.800	-
773	198.400	-	-	-	198.400	-
774	199.200	-	-	-	199.200	-
775	199800	-	-	-	199.800	-
776	197.000	-	-	-	197.000	-
777	200.400	-	-	-	200.400	-
778	200.800	-	-	-	200.800	-
779	199.800	-	-	-	199.800	-
780	199.800	-	-	600	199.200	-
781	200.200	-	-	-	200.200	-
782	200.800	-	-	-	200.800	-
783	187.800	-	-	-	187.800	-
784	199.800	-	-	-	199.800	-
785	196.200	-	-	-	196.200	-
786	201.000	-	-	-	201.000	-
787	189.400	-	-	-	189.400	-
788	199.600	-	-	-	199.600	-
789	200.000	-	-	600	199.400	-
790	198.600	-	-	-	198.600	-
791	193.200	-	-	-	193.200	-
792	200.000	-	-	-	200.000	-
793	200.800	-	-	-	200.800	-
794	200.200	-	-	-	200.200	-
795	200.000	-	-	-	200.000	-
796	200.800	-	-	-	200.800	-
797	200.400	-	-	200	200.200	-
798	198.600	-	-	600	198.000	-
799	200.800	-	-	-	200.800	-
800	200.200	-	-	-	200.200	-
801	200.600	-	-	-	200.600	-
802	198.800	-	-	-	198.800	-
803	200.600	-	-	-	200.600	-
804	200.400	-	-	-	200.400	-
805	196.200	-	-	600	195.600	-
806	200.200	-	-	600	199.600	-
807	200.400	-	-	600	199.800	-
808	200.800	-	-	600	200.200	-
809	-	200.800	-	600	200.200	-
810	-	200.000	-	600	199.400	-
811	-	201.400	-	600	200.800	-
812	-	-	203.400	2.600	200.800	-
813	-	-	203.200	2.600	-	200.600
814	-	-	202.400	2.600	-	199.800
815	-	-	203.600	600	-	203.000
816	-	-	203.800	600	-	203.200
817	-	-	203.600	600	-	203.000
	7.553.800	602.200	1.220.000	321.400	8.045.000	1.009.600

Dr. Alberto N. Nicolau
Resp. Lab. Febre Amarela

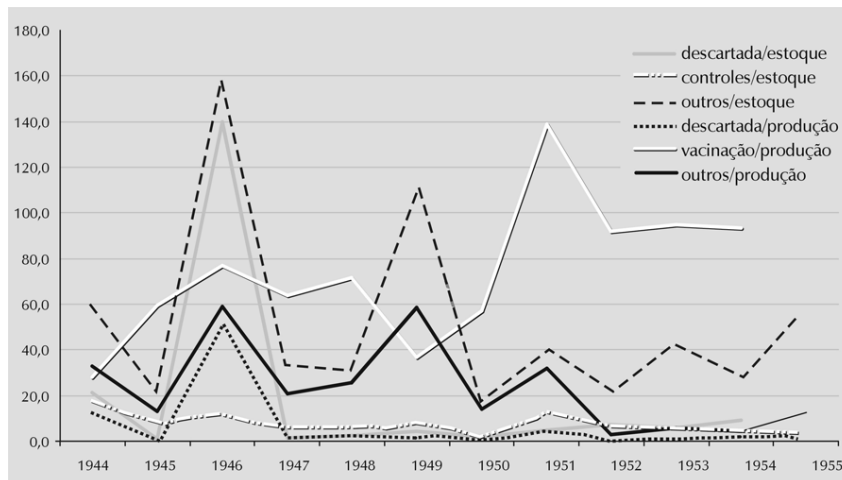
Relatório mensal de atividades outubro de 1973.
LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

O sistema de informações do período inclui o "Relatório de controles realizados", preparado pelo Laboratório de Controle de Vacinas de Bio-Manguinhos, que assume a execução das provas bacteriológicas e dos testes de esterilidade. Os relatórios mensais não especificam mais a quantidade de doses destinadas a vacinação. Esta informação encontra-se apenas nos relatórios anuais de atividades.

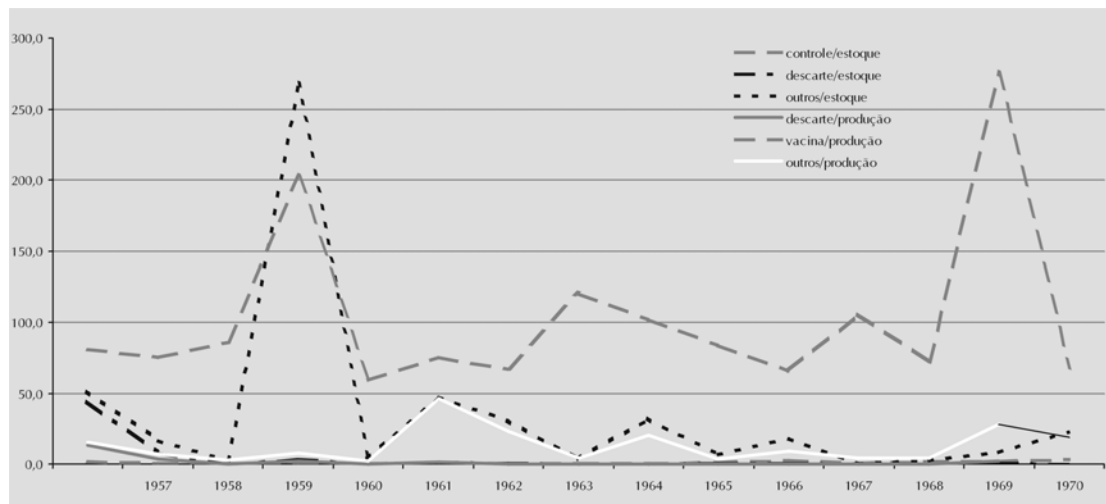
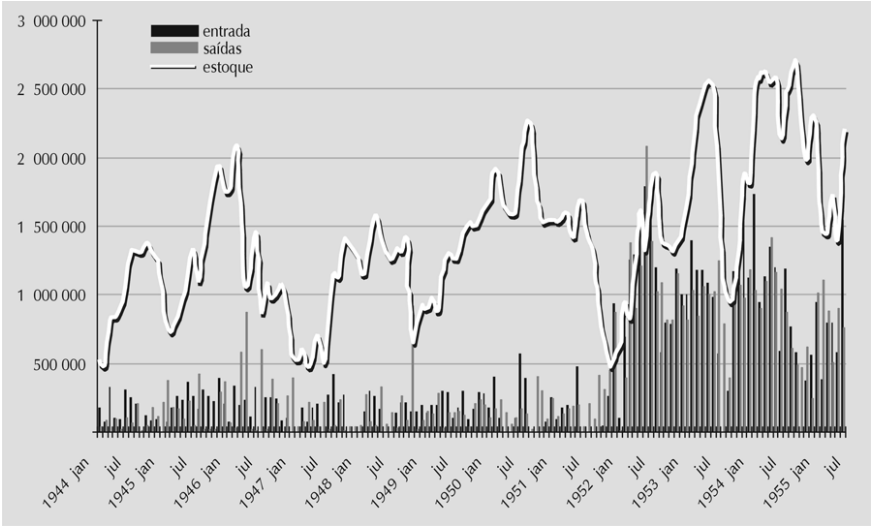
No período de 1983 a 1999, as modificações técnicas e arquitetônicas realizadas no laboratório, que analisaremos no capítulo quatro, tornam mais automatizado e segmentado o processo de produção da vacina e também o de produção de informações. As atividades de envase e liofilização, rotulagem e embalagem, estocagem e distribuição, que eram executadas nos mesmos pavilhões onde se dava a preparação da vacina, são transferidas para outros prédios e ficam a cargo de outras equipes. Isso se traduz em desagregação dos dados, que passam a figurar em protocolos específicos. No tempo de vigência dos três primeiros padrões, os relatórios eram confeccionados por médicos que tinham total controle sobre as diversas etapas da produção, sobre os trabalhos laboratoriais conexos e as experimentações que redundavam em constantes aperfeiçoamentos tecnológicos. A partir de 1983, os documentos fornecem resumos parciais das atividades desenvolvidas em diferentes setores e, apesar das facilidades proporcionadas pela informatização, observa-se a ausência de um sistema eficiente de agregação destas informações.

Os dados relativos ao período 1983-99 provieram do documento intitulado "Série histórica de Bio-Manguinhos" (mimeo, s.d., 4 fl.). Referem-se às quantidades de doses "produzidas" pelo Laboratório de Vacina Contra a Febre Amarela e "entregues" ao Ministério da Saúde, para atender aos programas nacionais de imunização.

As tabelas que produzimos a partir destas fontes reduzem as várias categorias utilizadas pelos sucessivos padrões descritos acima à estrutura básica que é seu denominador comum: entradas (vacinas produzidas a cada mês); saídas (para vacinação e outros usos) e estoque, que é a diferença entre estes dois movimentos.

Comportamento da razão entre as principais variáveis no processo de preparação de vacina (febre amarela) - 1944 a 1955

Fonte: Relatórios mensais de atividades - LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

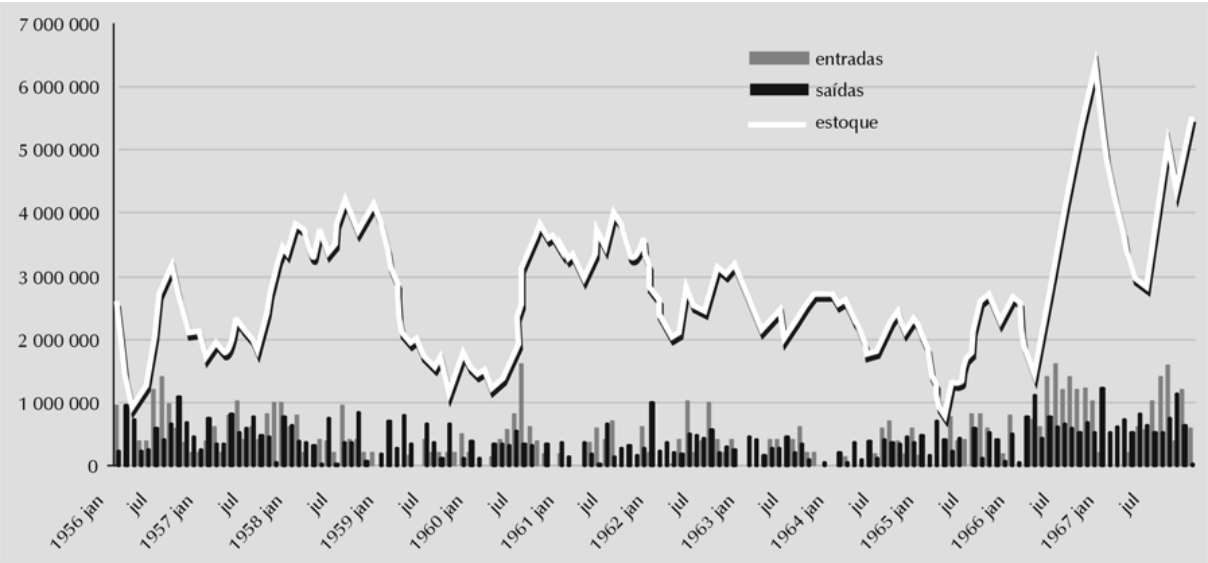
Comportamento da razão entre as principais variáveis no processo de preparação de vacina (febre amarela) - 1956 a 1970

Fonte: Relatórios mensais de atividades - LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Vacina anti-amarílica, estoque e fluxo de entrada e saída de doses - jan/1944 a dez/1955

Fonte: Relatórios mensais de atividades - LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Vacina anti-amarílica, entradas, saídas e estoques - janeiro/1944 a dezembro/1955

		janeiro	fevereiro	março	abril	maio	junho	julho	agosto	setembro	outubro	novembro	dezembro
1944	entradas	176 200	79 000	323 800	107 400	90 900	308 400	256 800	208 100		122 500	80 900	89 600
	saídas	36 500	84 200	50 800	91 500	15 900	99 000	67 700	210 800	6 400	47 600	177 000	111 800
	estoque	534 400	529 200	802 200	818 100	782 900	992 300	1 181 400	1 178 700	1 050 600	1 125 500	1 029 400	1 007 200
1945	entradas		76 500	179 650	263 700	230 200	366 800	264 100	172 500	309 700	258 400	225 600	394 700
	saídas	218 300	378 700	174 500	170 950	91 100	227 700	49 200	418 400	22 700	18 000	20 500	291 800
	estoque	819 200	517 000	522 150	614 900	754 000	893 100	1 108 000	862 100	1 149 100	1 389 500	1 594 600	1 697 500
1946	entradas	206 800	77 900	341 700	193 400	230 200	108 500	325 700	600	250 000	256 400	244 300	88 800
	saídas	369 500	68 900	28 900	578 700	874 900	16 900	10 000	597 100	16 200	382 900	205 900	3 200
	estoque	1 534 800	1 543 800	1 856 600	1 471 300	826 600	918 200	1 233 900	637 400	871 200	744 700	783 100	868 700
1947	entradas	107 800			178 300	70 900	175 300	203 000		276 500	424 800	219 100	275 600
	saídas	266 600	391 900	33 720	74 720	219 940	80 440	41 800	213 460	17 800	46 100	236 700	6 300
	estoque	709 900	280 100	246 380	349 960	200 920	295 780	456 980	243 520	502 220	880 920	863 320	1 132 620
1948	entradas	275 600				149 600	297 600	264 300	173 300			136 800	212 600
	saídas	6 300	41 200	33 000	51 400	276 200	73 800	46 000	329 600	56 700	138 000	29 500	258 000
	estoque	1 132 620	1 115 000	1 082 000	1 030 600	904 000	1 127 800	1 346 100	1 189 800	1 164 700	1 026 700	1 134 000	1 088 600
1949	entradas	148 600	154 200	199 600	144 000	199 000	197 900	295 600	294 800	99 600	175 000	300 400	91 500
	saídas	922 800	23 400	80 300	146 400	133 900	282 000	26 500	143 100	142 100	148 500	119 200	34 700
	estoque	447 400	578 200	697 500	- 2 400	62 700	- 21 400	247 700	399 400	356 900	383 400	564 600	621 400
1950	entradas	167 600	286 800	280 100	177 800	398 800	100 600			99 600	572 300	394 700	
	saídas	201 850	231 000	196 100	102 800	170 600	234 400	144 500	57 350	101 750	167 750	130 750	15 100
	estoque	587 150	1 203 800	1 287 800	1 362 800	1 591 000	1 457 200	1 312 700	1 255 350	1 253 200	1 657 750	1 921 700	1 906 600
1951	entradas			75 600	255 100	96 000	176 700	197 100		474 400			
	Saídas	400 800	296 400	92 000	246 700	114 300	132 400	170 600	187 400	198 400	40 000	208 900	90 600
	estoque	1 505 800	1 209 400	1 193 000	1 201 400	1 183 100	1 227 400	1 253 900	1 066 500	1 342 500	1 302 500	1 093 600	1 003 000
1952	entradas		48 750	266 500	935 400	99 700	696 900	1 257 900	1 290 400	1 611 400	1 789 600	1 781 000	1 195 400
	saídas	414 400	305 600	452 750	870 300	6 400	397 900	1 382 300	903 300	1 206 000	2 080 000	1 383 000	1 026 000
	estoque	588 600	331 750	145 500	210 600	303 900	602 900	478 500	865 600	1 271 000	980 600	1 378 600	1 548 000
1953	entradas	584 800	794 200	783 400	1 195 000	1 003 400	1 004 200	1 398 800	1 184 400	1 182 200	1 084 700	987 400	569 600
	saídas	1 092 000	816 600	820 000	1 153 800	914 800	819 400	1 027 200	848 200	1 063 600	1 000 400	1 020 200	1 245 500
	estoque	1 040 800	1 018 400	981 800	1 023 000	1 111 600	1 296 400	1 668 000	2 004 200	2 122 800	2 207 100	2 174 300	1 498 400
1954	entradas		298 800	1 167 800	1 382 200	1 541 800	1 121 800	1 730 800	950 400	1 135 800	1 346 400	1 197 000	591 200
	saídas	788 400	398 000	1 111 800	1 069 800	978 200	1 178 600	1 034 000	897 400	1 098 800	1 416 600	1 166 000	1 042 000
	estoque	710 000	610 800	666 800	979 200	1 542 800	1 486 000	2 182 800	2 235 800	2 272 800	2 202 600	2 233 600	1 782 800
1955	entradas	1 189 600	771 600	582 000		372 200	558 200	948 400	383 600	800 200	793 200	584 800	1 550 400
	saídas	871 200	612 400	485 200	468 400	615 200	239 400	1 014 000	1 107 600	883 800	509 600	902 800	759 200
	estoque	2 101 200	2 260 400	2 357 200	1 888 800	1 645 800	1 964 600	1 899 000	1 175 000	1 091 400	1 375 000	1 057 000	1 848 200

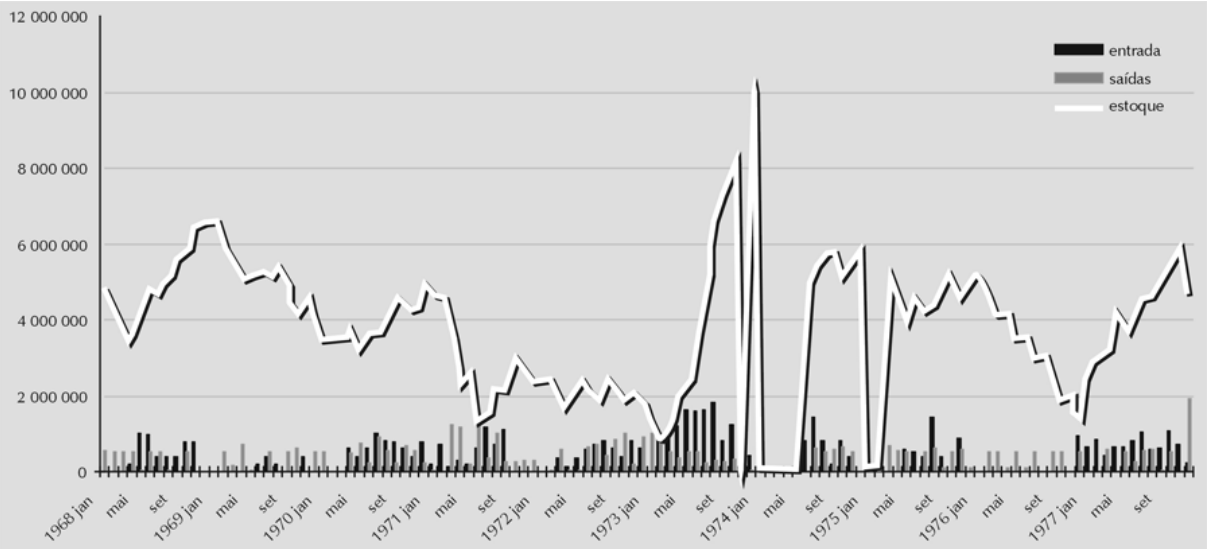
Fonte: Relatórios mensais de atividades - LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Vacina anti-amarílica, estoque e fluxo de entrada e saída - jan/1956 a dez/67

Fonte: Relatórios mensais de atividades - LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Vacinas anti-amarílicas, entradas, saídas e estoques - janeiro/1956 a dezembro/1967

		janeiro	fevereiro	março	abril	maio	junho	julho	agosto	setembro	outubro	novembro	dezembro
1956	entradas	959 000			381 000	395 600	1 193 600	1 394 000	985 000	596 400	370 600	201 800	197 600
	saídas	218 400	962 000	717 400	217 800	251 800	580 000	399 400	653 400	1 093 000	690 400	447 000	241 000
	Estoque	2 588 800	1 626 800	909 400	1 072 600	1 216 400	1 830 000	2 824 600	3 156 200	2 659 600	2 339 800	2 094 600	2 051 200
1957	entradas	387 800	601 000	201 200	800 000	1 013 200	405 200	608 000	400 800	809 200	1 003 000	1 006 800	605 000
	saídas	738 000	349 000	333 000	811 200	521 000	588 000	771 200	471 000	452 400	44 200	760 400	628 800
	estoque	1 701 000	1 953 000	1 821 200	1 810 000	2 302 200	2 119 400	1 956 200	1 886 000	2 242 800	3 201 600	3 448 000	3 424 200
1958	entradas	796 400	202 800		404 600	393 800	200 000	959 000	404 400	401 800	202 800	202 600	
	saídas	380 000	356 800	327 600	25 400	758 800	23 600	365 600	362 600	837 800	59 000	4 400	184 400
	Estoque	3 840 600	3 686 600	3 359 000	3 738 200	3 373 200	3 549 600	4 143 000	4 184 800	3 748 800	3 892 600	4 090 800	3 906 400
1959	entradas				161 600		410 400	203 000	201 800	203 000	202 600	503 600	202 600
	saídas	696 400	266 400	785 000	347 400	3 400	652 400	354 200	123 200	655 200	8 000	120 000	391 000
	estoque	3 210 000	2 943 600	2 158 600	1 972 800	1 969 400	1 727 400	1 576 200	1 654 800	1 202 600	1 397 200	1 780 800	1 592 400
1960	entradas	202 600			126 600	400 400	567 200	806 200	1 614 600	607 600	377 200	177 400	
	saídas	391 000	121 000	1 200	341 600	331 800	307 600	541 000	329 800	328 400	3 400	340 600	7 000
	estoque	1 592 400	1 471 400	1 470 200	1 255 200	1 323 800	1 583 400	1 848 600	3 133 400	3 412 600	3 786 400	3 623 200	3 616 200
1961	entradas				351 600	591 800	405 000	693 800				606 600	202 800
	saídas	129 000	1 600	361 000	182 400	18 400	648 200	128 600	279 600	308 200	151 600	265 200	996 400
	estoque	3 305 800	3 304 200	2 943 200	3 112 400	3 685 800	3 442 600	4 007 800	3 728 200	3 420 000	3 268 400	3 609 800	2 816 200
1962	entradas			32 000	405 600	1 014 600	201 200	392 000	1 001 000	405 600	201 200	404 800	
	saídas	221 200	366 200	211 400	180 800	490 000	475 800	427 400	562 200	200 200	295 900	250 600	
	estoque	2 595 000	2 228 800	2 049 400	2 274 200	2 798 800	2 524 200	2 488 800	2 927 600	3 133 000	3 038 300	3 192 500	3 192 500
1963	entradas				403 400	405 200		403 000	604 800	202 800	201 000		
	saídas	450 000	405 400	153 400	276 800	268 600	457 200	211 400	350 600	86 600	2 600	34 000	
	estoque	2 742 500	2 337 100	2 183 700	2 310 300	2 446 900	1 989 700	2 181 300	2 435 500	2 551 700	2 750 100	2 716 100	2 716 100
1964	entradas		146 000				183 000	598 100	707 800	386 800	174 800	578 000	161 400
	saídas	210 600	51 800	354 800	87 800	395 000	107 400	403 800	358 300	349 800	457 700	351 600	465 000
	estoque	2 505 500	2 599 700	2 244 900	2 157 100	1 762 100	1 837 700	2 032 000	2 381 500	2 418 500	2 135 600	2 362 000	2 058 400
1965	entradas				762 600	377 200	403 200	809 400	807 200	598 000		177 800	794 800
	saídas	158 800	711 600	411 800	225 800	428 800	9 400	585 000	114 200	520 400	412 200	73 000	487 600
	estoque	1 899 600	1 188 000	776 200	1 313 000	1 261 400	1 655 200	1 879 600	2 572 600	2 650 200	2 238 000	2 342 800	2 650 000
1966	entradas			727 600	604 800	1 402 400	1 619 200	1 199 200	1 395 000	1 211 400	1 214 600	1 009 400	201 600
	saídas	42 400	781 000	1 105 000	423 400	774 000	605 000	657 600	584 400	527 800	685 000	523 600	1 213 400
	estoque	2 607 600	1 826 600	1 449 200	1 630 600	2 259 000	3 273 200	3 814 800	4 625 400	5 309 000	5 838 600	6 324 400	5 312 600
1967	entradas				201 200	606 000	567 400	1 012 400	1 413 400	1 583 600	395 600	1 194 200	588 800
	saídas	510 600	613 200	713 800	511 200	822 400	623 600	528 600	524 200	751 200	1 127 800	628 400	15 200
	estoque	4 802 000	4 188 800	3 475 000	3 165 000	2 948 600	2 892 400	3 376 200	4 265 400	5 097 800	4 365 600	4 931 400	5 505 000

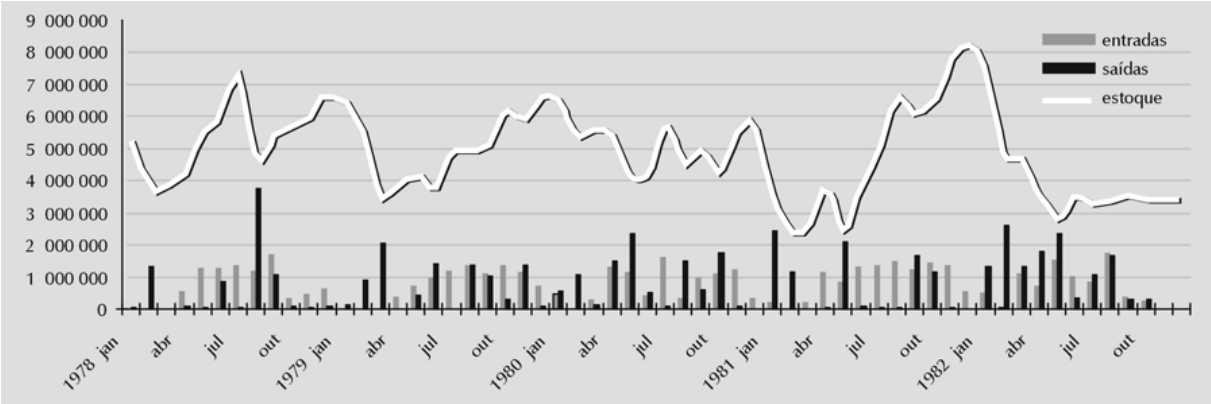
Fonte: Relatórios mensais de atividades - LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Vacina anti-amarílica, estoque, fluxo de entrada e saída de doses - jan/1968 a dez/1977

Fonte: Relatórios mensais de atividades - LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Vacinas anti-amarílicas, entradas, saídas e estoques - janeiro/1968 a dezembro/1977

		janeiro	Fevereiro	março	abril	maio	junho	julho	agosto	setembro	outubro	novembro	dezembro
1968	entradas	0	0	0	202 800	1 013 000	982 600	384 600	402 000	404 400	780 600	783 000	0
	saídas	560 000	504 600	511 200	511 800	45 600	519 000	523 800	16 400	12 600	519 000	15 600	6 800
	estoque	4 758 600	4 254 000	3 742 800	3 433 800	4 401 200	4 864 800	4 725 600	5 111 200	5 503 000	5 764 600	6 532 000	6 525 200
1969	entradas	0	0	0	0	0	202 800	400 400	203 000	0	0	393 800	0
	saídas	3 000	523 600	158 200	707 000	34 800	10 200	525 000	14 600	512 400	619 400	16 200	522 000
	estoque	6 522 200	5 998 600	5 840 400	5 133 400	5 098 600	5 291 200	5 166 600	5 355 000	4 842 600	4 223 200	4 600 800	4 078 800
1970	entradas	0	0	0	602 400	400 200	608 000	1 001 000	806 800	777 600	603 600	397 600	786 600
	saídas	535 000	15 600	16 000	483 400	743 000	222 400	926 600	543 800	231 800	671 800	568 000	213 800
	estoque	3 543 800	3 528 200	3 512 200	3 631 200	3 288 400	3 674 000	3 748 400	4 011 400	4 557 200	4 489 000	4 318 600	4 891 400
1971	entradas	199 200	722 200	114 600	307 200	195 000	608 000	1 155 200	709 600	1 110 300	0	0	0
	saídas	16 800	10 400	1 248 600	1 185 200	203 600	1 363 000	351 800	1 017 300	266 300	249 400	302 800	303 900
	estoque	4 705 400	4 513 000	3 646 200	2 395 400	2 526 200	1 353 600	1 611 400	2 134 000	2 177 500	3 000 800	2 696 000	2 390 100
1972	entradas	0	0	351 400	142 000	344 000	589 600	704 700	809 900	608 400	405 800	810 800	607 600
	saídas	3 800	31 800	592 400	44 800	27 500	661 600	716 400	408 800	840 300	1 009 000	208 700	911 400
	estoque	2 386 300	2 354 500	1 763 300	2 064 300	2 379 600	2 248 000	1 942 400	2 415 000	2 183 300	1 965 000	2 157 900	1 855 700
1973	entradas	0	1 001 200	1 016 400	1 218 200	1 624 400	1 602 000	1 622 800	1 825 200	813 400	1 220 000	0	407 600
	saídas	1 011 000	1 011 500	512 200	366 200	522 800	518 000	239 200	295 800	274 600	321 400	0	17 000
	estoque	1 439 100	803 400	1 282 000	2 138 800	2 293 200	3 717 800	5 084 600	6 620 400	7 556 400	8 045 000	0	10 014 600
1974	entradas	0	0	0	0	0	810 400	1 423 000	811 800	201 600	812 000	388 800	0
	saídas	0	0	0	0	0	9 000	622 800	515 800	587 600	664 000	514 600	10 400
	estoque	0	0	0	0	0	4 854 800	5 452 000	5 543 000	5 751 600	5 094 000	5 366 600	5 745 000
1975	entradas	0	0	0	0	588 200	507 200	405 600	1 423 800	388 800	0	869 800	0
	saídas	0	0	695 800	557 800	507 800	15 800	512 200	621 200	107 000	513 400	590 600	97 200
	estoque	0	0	5 042 600	4 477 400	3 968 800	4 539 400	4 215 800	4 372 400	5 067 200	5 140 600	4 606 600	5 217 000
1976	entradas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	957 200
	saídas	4 800	508 800	509 000	101 800	508 800	100 000	506 200	0	507 400	509 800	0	514 200
	estoque	5 212 200	4 703 400	4 194 400	4 092 600	3 583 800	3 483 800	2 977 600	2 977 600	2 470 200	1 960 400	1 960 400	1 453 200
1977	entradas	643 400	833 000	426 600	644 400	640 400	801 800	1 037 800	585 200	627 000	1 069 000	725 600	214 800
	saídas	10 000	8 800	597 200	7 800	513 200	247 800	537 800	588 200	30 400	518 200	13 600	1 926 400
	estoque	2 607 800	3 030 400	3 269 600	4 112 800	3 599 600	4 152 600	4 615 200	4 653 000	5 207 800	5 531 400	5 956 600	4 645 600

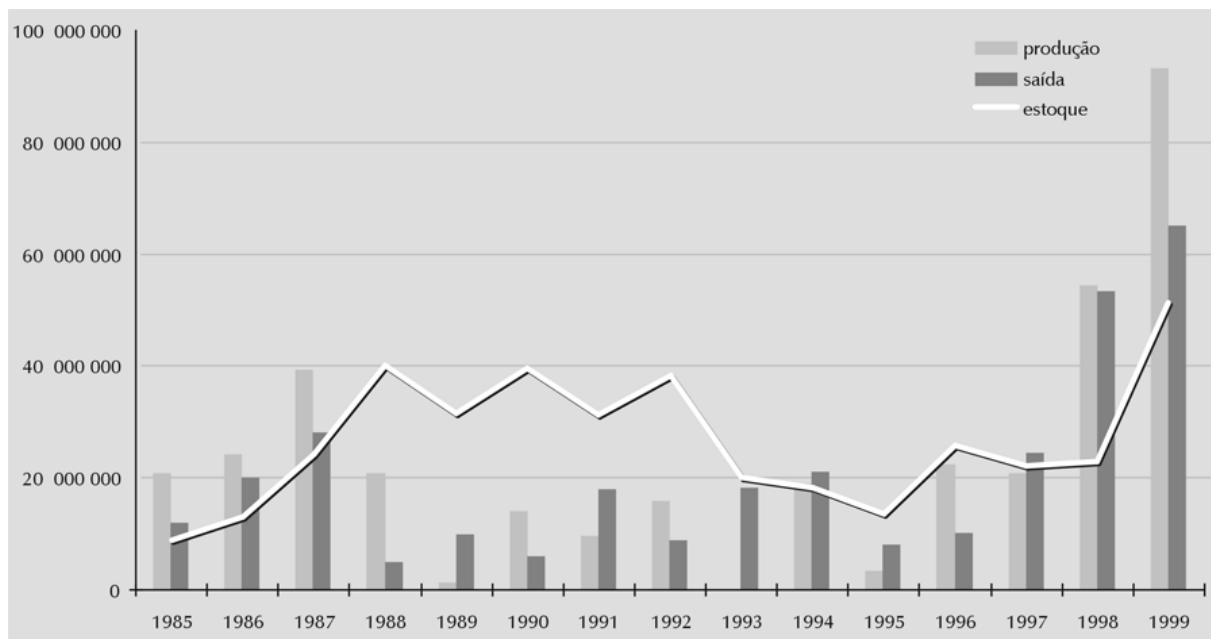
Fonte: Relatórios mensais de atividades - LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

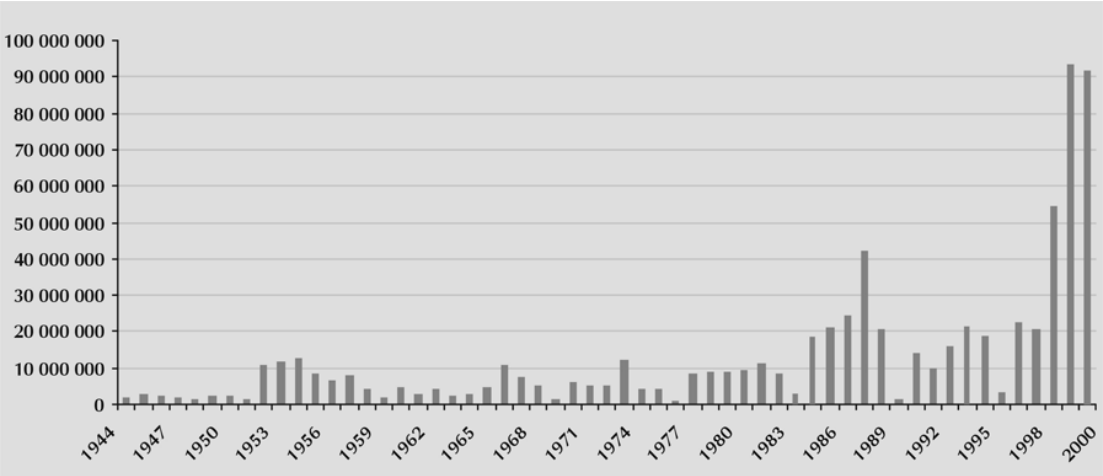
Vacina anti-amarílica, estoque e fluxo de entrada e saída de doses - jan/78 a dez/82

Fonte: Relatórios mensais de atividades - LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Vacina anti-amarília, entradas, saídas e estoques - janeiro/1978 a dezembro/1982

		janeiro	fevereiro	março	abril	maio	junho	julho	agosto	setembro	outubro	novembro	dezembro
1978	entradas	0	0	0	544 400	1 288 200	1 280 800	1 352 600	1 193 400	1 698 800	338 000	450 000	642 200
	saídas	28 400	1 342 400	3 400	83 600	26 400	859 400	26 200	3 742 400	1 062 150	79 450	30 000	83 600
	estoque	5 142 200	3 799 800	3 796 400	4 257 200	5 519 000	5 940 400	7 266 800	4 717 800	5 354 450	5 613 000	6 033 000	6 591 600
1979	entradas	0	0	0	397 800	730 750	964 050	1 204 050	1 379 850	1 124 550	1 374 250	1 139 000	731 100
	Saídas	115 050	916 600	2 046 400	600	430 300	1 412 800	14 450	1 353 500	1 043 800	280 250	1 381 050	70 600
	estoque	6 476 550	5 559 950	3 513 550	3 910 750	4 211 200	3 762 450	4 952 050	4 978 400	5 059 150	6 153 150	5 911 100	6 571 600
1980	entradas	484 600	0	279 350	1 307 200	1 145 600	439 000	1 639 050	347 550	981 650	1 093 000	1 216 100	353 650
	saídas	534 000	1 074 600	115 350	1 488 400	2 360 750	503 100	75 500	1 508 350	576 650	1 739 800	64 500	9 750
	estoque	6 522 200	5 447 600	5 611 600	5 430 400	4 215 250	4 151 150	5 714 700	4 553 900	4 958 900	4 312 100	5 463 700	5 807 600
1981	entradas	207 600	0	223 400	1 157 400	858 800	1 316 000	1 383 200	1 502 000	1 225 000	1 441 750	1 348 900	535 500
	saídas	2 419 400	1 158 750	9 400	47 250	2 109 500	89 700	27 900	38 200	1 646 450	1 148 950	36 900	15 200
	estoque	3 595 800	2 437 050	2 651 050	3 761 200	2 510 500	3 736 800	5 092 100	6 555 900	6 134 450	6 427 250	7 739 250	8 259 550
1982	entradas	505 200	57 100	1 114 000	735 150	1 542 150	1 041 050	861 600	1 768 100	398 050	238 450	0	0
	saídas	1 335 550	2 612 850	1 301 900	1 771 700	2 347 700	343 300	1 080 900	1 661 250	285 500	305 950	14 850	13 100
	estoque	7 429 200	4 873 450	4 685 550	3 649 000	2 843 450	3 541 200	3 321 900	3 428 750	3 541 300	3 473 800	3 458 950	3 445 850
fonte:	Arquivos da Fundação Oswaldo Cruz.												

Fonte: Relatórios mensais de atividades - LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

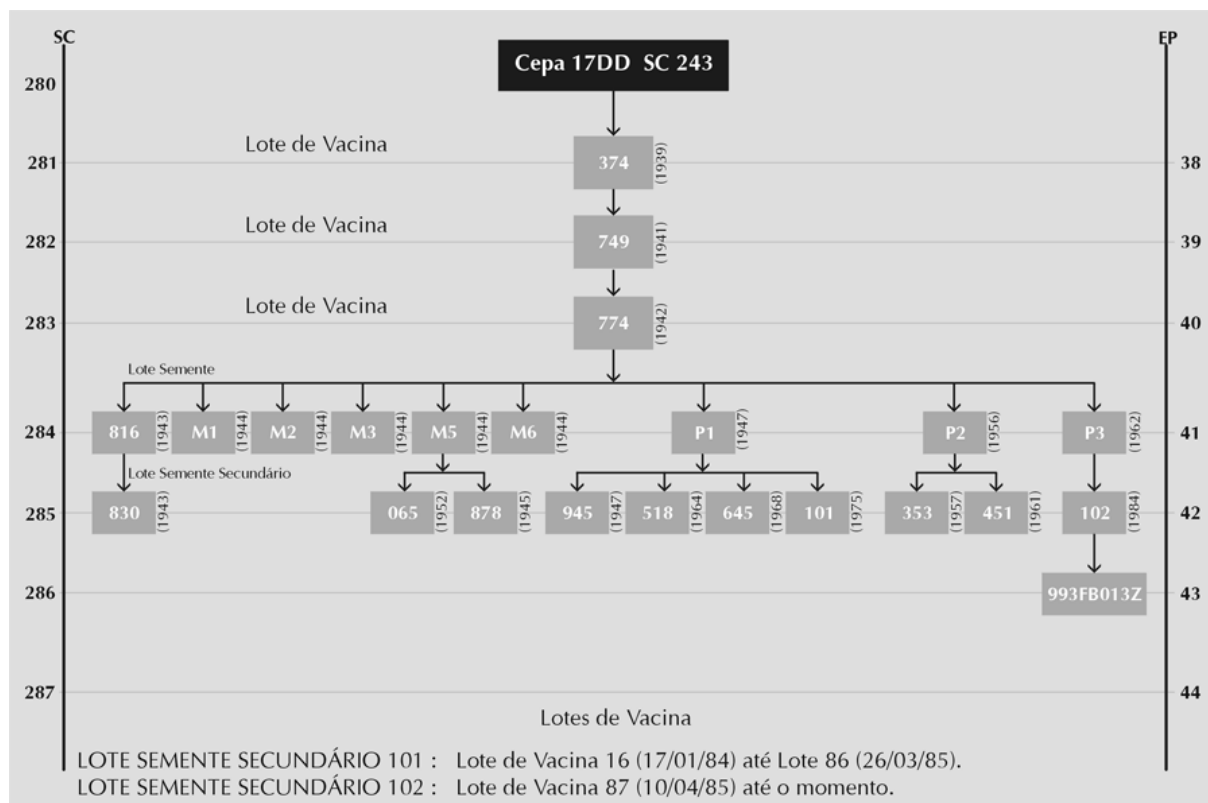
Vacina anti-amarílica, estoque e fluxo de entrada e saída de doses - 1985 a 1999

Fonte: Série Histórica - Bio-Manguinhos/Fiocruz

Produção da Vacina anti-amarílica, em doses - 1944 a 2000

Fonte: Relatórios mensais de atividades - LAFA/Série Histórica - Bio-Manguinhos/Fiocruz

Produção da Vacina anti-amarílica, em doses - 1944 a 2000

Período	Produção	Período	Produção	Período	Produção
		1960	4 879 800	1980	9 286 750
		1961	2 851 600	1981	11 199 550
		1962	4 058 000	1982	8 260 850
		1963	2 220 200	1983	2 714 050
1944	1 843 600	1964	2 935 900	1984	17 428 450
1945	2 741 850	1965	4 730 200	1985	20 892 400
1946	2 324 300	1966	10 585 200	1986	24 200 000
1947	1 931 300	1967	7 562 600	1987	39 238 600
1948	1 509 800	1968	4 953 000	1988	20 870 950
1949	2 300 200	1969	1 200 000	1989	1 356 600
1950	2 478 300	1970	5 983 800	1990	14 016 100
1951	1 274 900	1971	5 121 300	1991	9 718 000
1952	10 972 950	1972	5 374 200	1992	15 853 450
1953	11 772 100	1973	12 351 200	1993	20 000 000
1954	12 464 000	1974	4 447 600	1994	18 976 000
1955	8 534 200	1975	4 183 400	1995	3 313 000
1956	6 674 600	1976	957 200	1996	22 347 000
1957	7 841 200	1977	8 249 000	1997	20 801 000
1958	4 168 200	1978	8 788 400	1998	54 308 000
1959	2 088 600	1979	9 045 400	1999	93 244 000
				2000	18 718 000

Fonte: Relatórios mensais de atividades - LAFA/Série Histórica - Bio-Manguinhos/Fiocruz

Sistema de lotes-semente de febre amarela 17 DD

Fonte: Fiocruz/Bio-Manguinhos

Notas

[1] Durante esta série de passagens, o vírus perdera a capacidade de produzir lesões viscerais ou encefalite fatal em macacos *rhesus*, mesmo quando injetado por via intracerebral, mantendo a capacidade de imunizar tanto macacos quanto humanos. Em ambas as espécies, produzia — e produz — uma infecção benigna evidenciada por circulação de pequena quantidade de vírus e, às vezes, ligeira reação febril. Em camundongos injetados por via intracerebral, o vírus ainda provoca encefalite mortal, mas com período de incubação aumentado.

[2] Sendo necessárias páginas adicionais, recebiam as letras A, B, C etc.,. após o número da página alterada. As páginas revisadas eram rubricadas pelo diretor do laboratório, e as preexistentes, marcadas com 'substituído em (data)', eram guardadas no final do manual, na seção "Trechos substituídos" (pp. 1-2).

[3] As histórias e características dessas subamostras seriam descritas por Fox e Penna (1943, pp. 152-72). Em seu *Diário*, Penna registra em 25 de março de 1942 que estava trabalhando na reorganização de todos os registros de estoque de vacinas por subamostra, em vez de por tipo de vacina, como era feito.

[4] *Manual da vacina*, pp. 4-A, 4-B, 4-C; *Diário de H. Penna* (1942).

[5] J. H. Bauer a Soper, em 5.11.1941; J. H. Bauer a Taylor, em 14.10.1942 (em resposta à carta nº A-358, de 2.10); J. H. Bauer a Kerr, aos cuidados de Taylor (ambos no Rio de Janeiro), em 12.11.1942, em resposta à carta nº A-384, de 26.10.

[6] Em fevereiro de 1945, Penna teve de retirar do estoque o lote 858, "por ter o *rhesus* de controle manifestado paralisia do trem posterior, 24 dias após a injeção, vindo a falecer dez dias mais tarde. Foi feita tentativa de isolamento de vírus do seu cérebro". "Relatório de atividades da Seção de Vacina de janeiro a dezembro de 1945".

[7] "Resumo de atividades do laboratório" em 1947. Em setembro, Penna escrevia: "O lote 945, considerado como "semente-secundário", é originário do "semente-primário" nº 1, e destina-se a substituir, eventualmente, o lote 878, com o qual vêm sendo preparados todos os lotes em uso. Com o fim de se conhecer o poder antigênico dessa nova amostra, algumas provas deverão ser realizadas no campo, dentro em breve." Em outubro, registrou que havia sido preparado um lote de vacina com "semente" 945, e enviado para campo, a fim de se testar o seu poder antigênico.

[8] "Resumo das atividades do laboratório" em 1948. Em julho de 1949, foi preparado o milésimo lote de vacina do laboratório do Rio, iniciando-se nova série de numeração, a começar do 1, para evitar um número muito grande de algarismos nos lotes subseqüentes. As vacinas pertencentes à nova série seriam acondicionadas em ampolas de outro tipo. "Resumo das atividades do laboratório" em 1949.

[9] A fórmula usada na preparação da solução de Tyrode era: NaCl (8,0 g); KCL (0,2 g); CaCl2 (0,2 g); MgCl2 (0,1 g); NaH2PO4 (0,05 g); NaHCO3 (1,0 g); glicose (1,0 g); água para completar (1.000 c.c.).

[10] Na ocasião de semear a passagem subseqüente, porções de líquido sobrenadante eram inoculadas em caldo glicosado e num grupo de seis camundongos. O caldo era incubado a 37ºC e observado diariamente para ver se cresciam bactérias, e os camundongos eram observados para ver se apresentavam encefalite. O resto do líquido sobrenadante era recolhido, misturado com partes iguais de soro humano normal, distribuído em ampolas, em volumes de 3 c.c., e dessecado. *Manual da vacina*, pp. 6-7.

[11] Escolhiam-se para 'semente' aqueles que apresentassem "título" superior a 10.000 DML. O número usado para expressar o título, isto é, a concentração e potência dos vírus existentes na vacina, indica a diluição na qual volumes de 0,03 c.c. inoculados por via intracerebral em camundongos matam 50% desses animais. Explicaremos melhor isso adiante. Os lotes semente podiam ser usados em diluições de, pelo menos, 1:20 para inoculação dos embriões. *Manual da vacina*, p. 4-C; Penna, 1956, pp. 71-2.

[12] "Novos lotes semente primários e secundários devem ser testados para viscerotropismo, imunogenicidade e neurotropismo em um grupo de dez macacos. No teste de neurotropismo, os macacos inoculados com o vírus do lote semente devem ser comparados com grupo similar de dez macacos injetados com um vírus de referência". Nestes testes têm de ser usados exemplares de *Macaca mulatta* (o *rhesus*) ou *Macaca fascicularis* (o *cynomolgus*) *WHO. Expert Committee on Biological Standardization*, 1998, p. 37.

[13] Em 1942, Penna experimentou também injetar 0,03 c.c. em vez de 0,06 c.c. de inóculo, para diminuir a mortalidade dos embriões por traumatismo. O vírus seria concentrado para compensar a redução do volume de inóculo.

[14] O aparelho desenvolvido por Penna, para abrir ovo por ovo, foi aperfeiçoado por Pickels (1942, pp. 224-8).

[15] Segundo Penna, em 1956 (p. 73) "a percentagem de contaminação nos últimos dez lotes de ovos abertos no laboratório do Rio de Janeiro, compreendendo 112 sublotes de embriões, foi de 10.9. O número médio de embriões por sublote foi de noventa." Bastões gram-negativos eram os contaminantes mais comuns, mas ainda não se sabia se provinham das cascas ou do interior dos ovos.

[16] Nome comercial da alumina cristalizada, obtida pela fusão da bauxita em forno elétrico, usada como abrasivo ou refratário.

[17] Em fluidos, processo de transmissão de calor que é acompanhado por um transporte de massa efetuado pelas correntes que se formam no seio do fluido.

[18] As instalações do quarto frio, que não estavam funcionando devidamente, foram reformadas em dezembro. Com novas válvulas de maior capacidade, um sistema de degelo inteiramente modificado e um cano de sucção de maior calibre, obteve-se um degelo que Penna qualificou de "perfeito e a temperatura de cerca de trinta graus abaixo de zero pode ser mantida, mesmo nos dias de maior calor". Nem todo o material existia na praça, o que obrigou à confecção de peças substitutas. "Resumo das atividades do laboratório" em 1949.

[19] Era importante que o azoto fosse de boa qualidade, isto é, sem oxigênio. Em casos excepcionais, em feriados, por exemplo, o segundo período podia ser prolongado por mais 24 horas, mas no quarto frio. Podia haver um terceiro período

de 24 horas com P_2O_5 quando a substância desse mostras de estar muito úmida ao ser retirada.

[20] O aparelho era o resultado da adaptação de um motor de máquina de costura Singer a um cabo flexível de broca de dentista com um pequeno esmeril em forma de disco na extremidade (*Manual da vacina*, p. 42-B). Os padrões para a manufatura e controle da vacina contra a febre amarela estabelecidos pelas Nações Unidas em 1945 recomendavam que fosse afixado em cada ampola um rótulo com informações sobre a vacina. Os rótulos eram danificados ou se desprendiam durante o transporte das ampolas em recipientes com gelo. As do laboratório do Rio de Janeiro passaram a ser marcadas na fábrica com o número de lote da vacina, em grupos de 1.050, com tinta especial aplicada quente (Penna, 1956, p. 77).

[21] O dessecante químico só participava nesta fase do processo: um frasco com essa substância higroscópica era conectado a uma das saídas, que funcionava como escapamento para evitar o aumento na pressão do ar pelo aquecimento do nitrogênio durante a operação de selagem.

[22] Para se analisar variações nos resultados de dosagens, anotavam-se os seguintes dados nos protocolos: 1. nome da pessoa que fez a dosagem; 2. idade dos camundongos; 3. subcepa dos camundongos; 4. descrição detalhada do material dosado; 5. tempo gasto em reidratar o material; 6. descrição do soro usado no diluente; 7. PH do diluente; 8. temperatura do diluente; 9. condições atmosféricas durante o período de observação dos camundongos, especialmente a temperatura na sala dos camundongos; 10. quaisquer acontecimentos fora do comum observados durante a dosagem, desde a abertura dos recipientes até a ocasião de descartar os camundongos. Os camundongos, da raça Swiss, com 21 dias ou mais, eram mantidos em caixas de ferro galvanizado, com seis animais em cada caixa, e observados diariamente. *Manual da vacina*, p. 47-B, C.

[23] Artigo XI da "International Sanitary Convention for Aerial Navigation", 1944, estabelecido pela United Nations Relief and Rehabilitation Administration.

[24] Segundo o *Manual da vacina*, a diluição usada no campo devia ser tal que o volume *standard* de 0,5 c.c. contivesse, pelo menos, 1.000 DML. Em dezembro de 1943, Penna escreveu: "Título de vacina satisfatório significa dizer que os controles efetuados determinam título de vírus alto o bastante para permitir que cada pessoa vacinada receba pelo menos 1.000 MLD para camundongos, quando a diluição utilizada for de 1:100". Com muita freqüência, porém, as vacinas chegavam às pessoas com título de 1:6.000 no momento em que eram administradas, o que correspondia a aproximadamente 200.000 LD_{50} por ml. "Resumo de atividades da Seção de Vacina", 1/1-31/12-43; Penna, 1956, p.86.

Fluxograma

Recebimento de ovos spf
Coleta de amostras
Seleção
Descarte de ovos rachados ou quebrados
Incubação dos ovos selecionados
1
Ovoscopia no 9º dia
2
Seleção dos embriões vivos
Descarte dos embriões mortos e dos ovos não embrionados
Inoculação
3 a 8
Coleta de amostras
Incubação (3 dias)
9
Ovoscopia 12º dia
Coleta dos embriões vivos
10 a 16
Trituração dos embriões
17
Transferência dos embriões triturados para frascos de centrifugação
18
Centrifugação
19
Transferência do sobrenadante (suspensão viral) para frascos de armazenamento
20
Adição do estabilizador (sacarose e glutamato)
21
suspensão viral
Coleta de amostras (provas de esterelidade e potência)
22
Congelamento (quarentena)
Aprovação
Não
descarte dos frascos
Sim
bulks vacinais (suspensão viral) estabilizados, em estoque
23
Preparação do produto final a granel
Máquina de descongelamento e suspensões virais descongeladas
24 e 25
Coleta de amostras do diluente e do estabilizador para testes de esterelidade
26
Reunião (pool) das suspensões virais estabilizadas e aprovadas nos testes, com adição de diluente, antibióticos (só na formulação para 5 doses) e estabilizador.
Resultado: produto final a granel.
27 e 28
Coleta de amostras do produto final a granel
29
Transferência do produto final a granel para o Centro de Envase e Liofilização (CEL) no Pavilhão Rockefeller
Preparação dos frascos (despirogenização)
30
Envasamento
•mesa de abastecimento dos frascos
31
•máquina envasadora de vacina e jogo de seringas desmontadas
32 e 33
•máquina pneumática de arrumação dos frascos com vacinas
34 e 35
•carrinhos trolley de fluxo laminar para transferência dos frascos com vacina para o liofilizador
36
Coleta de Amostras
durante o envase, no fim deste processo e no fim da liofilização .
Liofilização
37 e 38
Recravação automática dos frascos
Frascos são armazenados em câmara fria até a transferência para a Central de Processamento Final na Planta Industrial, que trata do processo final de rotulagem e embalagem da vacina.

Laboratório de vacina contra a febre amarela

Interlúdio

As campanhas sanitárias e o Ministério da Saúde, 1953-1990

Cristina M. Oliveira Fonseca
Pesquisadora da Casa de Oswaldo Cruz/ FIOCRUZ . Doutoranda em Ciência Política/Iuperj/UCAM.

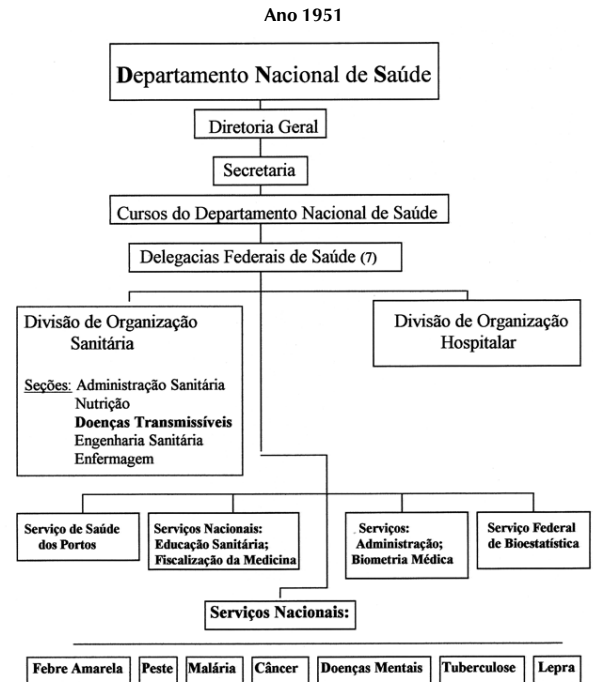
No Brasil, o combate às endemias através de campanhas sanitárias marcou a atuação pública na área da saúde durante todo o século XX, desde as campanhas desfechadas por Oswaldo Cruz contra a peste, a febre amarela e a varíola — esta através da vacinação compulsória, que tanta resistência provocou — até as campanhas de vacinação atuais, que atingem maciçamente a população sem despertar rejeições. Campanhas[1] não dizem respeito somente à vacinação, apesar de ser esta a conotação que se tornou preponderante, por razões que se tornarão mais claras — esperamos! — após a leitura do próximo capítulo 4.

No período de 1953 a 1990, os órgãos que promoveram as campanhas no Brasil foram o Departamento Nacional de Saúde, em seguida o Departamento Nacional de Endemias Rurais (DNERu), depois a Superintendência de Campanhas (SUCAM) e, por último, a atual Fundação Nacional de Saúde (FUNASA).

A criação do Departamento Nacional de Endemias Rurais (DNERu)

As turbulências políticas, econômicas e sociais que caracterizaram os dez anos decorridos entre o suicídio de Getúlio Vargas, em 1954, e o golpe militar, em 1964, acarretaram mudanças e descontinuidades na gestão da saúde pública. As circunstâncias em que foram criados o Ministério da Saúde, em 1953, e o DNERu, em 1956, refletem a ambiência de instabilidade e a subordinação do setor a interesses e acordos radicados no contexto político-partidário.

O nacionalismo desenvolvimentista foi abraçado nesse período por um grupo importante de sanitaristas, influenciando sua visão da

Ano 1951

saúde pública, suas propostas institucionais e as críticas que faziam às estruturas existentes. Mário Pinotti foi o personagem chave desse grupo, graças à habilidade em interligar suas aspirações ao jogo político-partidário. Formado pela Faculdade Nacional de Medicina do Rio de Janeiro, em 1918, presidente da Sociedade Brasileira de Higiene por duas vezes, foi o principal porta-voz da geração de sanitaristas que construiu e povoou os primeiros aparatos sanitários de alcance nacional nas décadas de 1930 e 1940, consolidando a carreira de sanitarista como especialidade médica.

Educação e saúde, unidas em 1930 num mesmo ministério pelo governo provisório de Getúlio Vargas, separaram-se em 1953, permitindo que o setor saúde adquirisse autonomia gerencial. O projeto de lei apresentado em 1950 pelo deputado federal e médico Rui Santos (UDN) foi aprovado na Câmara Federal e encaminhado ao Senado, em janeiro de 1951. Lá permaneceu em dormência por mais de dois anos. Em julho de 1953, foi solicitada sua votação em regime de urgência, aprovando-se a criação do ministério independente por 28 votos a favor e apenas cinco contrários (Hamilton, 1993).

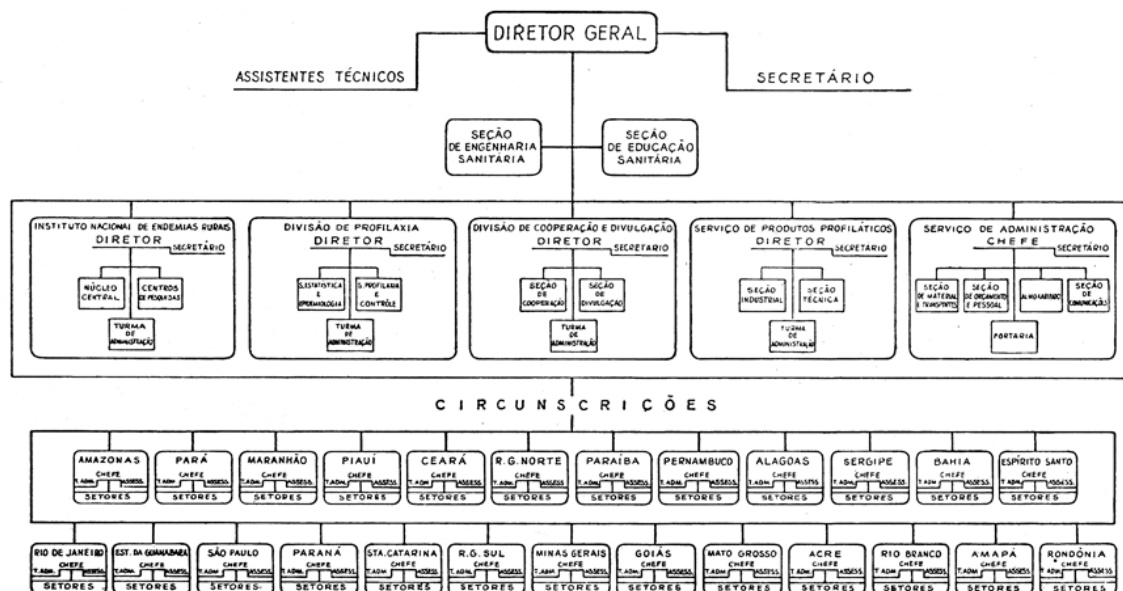
Um dos nomes mais cotados para a pasta era o de Mario Pinotti, na época diretor do Serviço Nacional da Malária, onde obtivera projeção internacional, ao idealizar a mistura da cloroquina ao sal de cozinha, artifício profilático que a Organização Mundial de Saúde recomendou a outros países. Foi escolhido Miguel Couto Filho, por influência de Amaral Peixoto, que desejava fortalecer a candidatura do jovem deputado federal pelo PSD ao governo do estado do Rio de Janeiro, para o qual foi, de fato, eleito, tomando posse em 1955 (Fonseca e Hamilton, 2000).

A criação da nova pasta não acarretou nenhuma alteração nas atividades que vinham sendo desenvolvidas pelo Ministério da Educação e Saúde (MES). Apenas foram separados os órgãos de execução relativos a cada setor, remanejando-se as partes nobres do patrimônio comum para o MEC. O Ministério da Saúde permaneceu em precários prédios alugados em diversos pontos da cidade do Rio de Janeiro (Rodrigues, 1977).

Duas medidas tomadas por Miguel Couto Filho resultariam em mudanças algum tempo depois: uma comissão foi incumbida de elaborar o regulamento do ministério, e o Conselho Nacional de Saúde iniciou a elaboração de um plano de reforma parcelada. Pinotti, que fez parte das duas comissões, afirma que o DNERu foi o "primeiro e mais importante fruto desse planejamento" (Pinotti, 1959).

As campanhas continuaram a ser implementadas pelos Serviços Nacionais, inclusive o da Febre Amarela, e pela Divisão de Organização Sanitária (DOS), todos subordinados ao Departamento Nacional de Saúde.

Mário Pinotti substituiu Miguel Couto Filho em 5 de julho de 1954, mas o suicídio de Vargas no mês seguinte e as turbulências que vieram a seguir não lhe deram tempo nem condições para iniciar as reformas que tinha em mente. Maurício de Medeiros assumiu o cargo em janeiro de 1956 e o exerceu por pouco mais de dois anos (jan. 56 a jul. 58), devolvendo-o a Pinotti, que dirigiu a equipe responsável pela formulação do programa de saúde da candidatura de Juscelino Kubitschek à presidência da República. Com a posse deste em 1956, teve início uma conjuntura política mais estável e se criaram condições propícias a mudanças na organização administrativa do ministério e nas prioridades do setor.

A criação do DNERu em 6 de março de 1956, pela lei nº 2.743, teve o propósito de unificar os esforços dispersos e, às vezes, redundantes que se faziam para controlar ou erradicar as doenças de massa, por meio das "técnicas modernas do sanitarismo", dando-se maior rendimento às campanhas existentes e abrindo-se novas frentes com recursos financeiros mais substanciais.[2] Trabalhos já rotinizados vinham sendo desenvolvidos há vários anos em todo o território nacional. Os recursos materiais, a experiência prática e os conhecimentos técnicos e científicos acumulados durante esses anos reverteram em proveito do DNERu, facilitando a transição. As mudanças que se pretendia fazer por intermédio do novo órgão eram fruto de debates e propostas que remontavam às lutas pela reforma da saúde pública protagonizadas pela geração de Oswaldo Cruz, nos anos 1910 (Hochman, 1998). Entre os pioneiros da geração seguinte sobressai Evandro Chagas, que criou, em 1935, o Serviço de Estudos das Grandes Endemias (SEGE), transformado após sua morte, em 1940, na Divisão de Estudos de Endemias, ainda no Instituto Oswaldo Cruz. Para Celso Arcoverde de Freitas e Bichat de Almeida Rodrigues, o DNERu representou o coroamento da proposta de Evandro, de unir profilaxia e pesquisa numa única instituição.[3] As relações entre saúde e progresso, que estiveram em grande evidência nos anos 1901-1920, retornaram à agenda do debate político nos anos 1950. Apesar de ser muito diferente o contexto ideológico, as endemias voltaram a ser apontadas como entraves ao projeto desenvolvimentista do governo de Juscelino Kubitschek. Até 1956, as campanhas — com exceção da antiamarílica — ocorriam de forma esporádica (Ribeiro et alii, 1977; e Luz, 1979), sob a supervisão da Divisão de Organização Sanitária (DOS) e dos Serviços Nacionais criados em 1941, durante a gestão de Gustavo

Capanema no Ministério da Educação e Saúde, e de João de Barros Barreto, à frente do Departamento Nacional de Saúde (DNS). Barros Barreto consolidou a administração centralizada dessas campanhas, atuando as Delegacias Federais de Saúde como instâncias intermediárias entre o órgão federal e os estados. Como vimos no capítulo dois, os Serviços de Febre Amarela e de Malária do Nordeste foram criados por iniciativa da Fundação Rockefeller antes dos 12 serviços nacionais instituídos pela lei nº 378 de 13.01.1937: Febre Amarela, Peste, Tuberculose, Câncer, Lepra, Malária, Doenças Mentais, Educação Sanitária, Fiscalização da Medicina, Saúde dos Portos, Bioestatística e Águas e Esgotos.

Mário Pinotti, diretor do Serviço Nacional da Malária (SNM) de 1942 a 1956, foi o primeiro diretor do DNERu. Usou a experiência adquirida naquele serviço para estruturá-lo, transferindo para o novo órgão as atividades de pesquisa e produção que funcionavam no antigo. Foi o caso do Instituto de Malariologia, criado em 1946 na Cidade das Meninas, na Baixada Fluminense, com o objetivo de investigar a terapêutica e profilaxia da malária. O Serviço, anteriormente chefiado por Pinotti, havia incorporado o controle da esquistossomose e doença de Chagas. Com o DNERu, foi transferido para Belo Horizonte, onde se fundou o Centro de Pesquisa René Rachou.

Em 1950, havia sido inaugurada uma fábrica de inseticida BHC (hexa-cloro-ciclo-hexano) no âmbito do Instituto de Malariologia para o combate ao inseto transmissor da doença de Chagas. A fábrica transformou-se no Serviço de Produtos Profiláticos do DNERu.[4]

Outra herança importante foi a Divisão de Organização Sanitária (DOS) do DNS. Dirigida por Almicar Barca Pellon por vários anos, compunha-se das seções de administração sanitária, doenças transmissíveis, engenharia sanitária, nutrição e enfermagem. Além de realizar estudos sobre os problemas de saúde pública que não eram da alçada dos serviços especializados — febre tifóide, coqueluche, difteria, doenças venéreas, bouba, tracoma e helmintíases, por exemplo —, aquela divisão tinha a incumbência de padronizar as atividades e rotinas sanitárias, disseminando estas padronizações por intermédio das delegacias federais de saúde, sob seu controle.

Aqueles dois ramos do Departamento Nacional de Saúde foram os principais esteios do DNERu, cujas atribuições eram organizar e executar os serviços de investigação e de combate à malária, leishmaniose, doença de Chagas, peste, brucelose, febre amarela, esquistossomose, ancilostomíase, filariose, hidatidose, bócio endêmico, bouba, tracoma e outras endemias existentes no país. Ficavam excluídas doenças como a varíola e a sífilis, para as quais eram mantidos serviços federais específicos, ou que eram de responsabilidade dos municípios e estados. Os cargos de direção e as funções gratificadas dos Serviços Nacionais extintos foram transferidos para os novos componentes do DNERu: Diretoria Geral; Divisão de Profilaxia; Divisão de Cooperação e Divulgação; Instituto Nacional de Endemias Rurais; Serviço de Produtos Profiláticos; Serviço de Administração e 25 circunscrições, correspondentes aos estados, aos territórios e ao Distrito Federal, com sede nas respectivas capitais.

A Divisão de Profilaxia tornou-se o grande dínamo do DNERu, reunindo o maior número de sanitaristas e coordenadores de campanhas. Suas funções eram mapear a distribuição geográfica das endemias, estabelecer os métodos e recursos profiláticos a serem empregados, distribuí-los de acordo com as necessidades regionais; elaborar os orçamentos das campanhas e acompanhar seu desenvolvimento.

O Instituto Nacional de Endemias Rurais (INERu) deu dimensão nacional às pesquisas realizadas pelo Instituto de Malariologia, através de três unidades: o já mencionado René Rachou, em Belo Horizonte, o Instituto Aggeu Magalhães, em Recife, e Fundação Gonçalo Muniz, em Salvador. A *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais*, fundada em 1949, tornou-se o principal veículo de divulgação dos trabalhos dos sanitaristas e pesquisadores do DNERu.[5]

O Serviço de Produtos Profiláticos tinha a incumbência de preparar produtos usados no combate a vetores, hospedeiros ou agentes etiológicos de endemias sob responsabilidade do DNERu. A importância desse serviço aumentou na década de 1950 com a disseminação do uso dos inseticidas de ação residual e, na terapêutica, das sulfas e dos antibióticos de ação inespecífica. Doenças como malária, peste e febre amarela puderam ser controladas mais facilmente, a custos menores. A eliminação indiscriminada de moscas, percevejos, pulgas e mosquitos contribuiu para a redução de outras doenças — até que seus transmissores começassem a desenvolver resistência a estes inseticidas.[6] As chamadas Unidades Distribuidoras de Auxílios Sanitários (UDAS), que cuidavam da distribuição de raticidas, inseticidas, medicamentos e outros produtos profiláticos, expandiram-se após a criação do DNERu. Em 1959, havia 25 mil operando em 15.381 localidades.[7]

Mario Pinotti estava ligado ao Partido Social Progressista (PSP), cujo líder, Adhemar de Barros, indicou seu nome para substituir Maurício de Medeiros na pasta da Saúde.[8] Já como ministro, Pinotti concorreria a uma cadeira de suplente de senador no Pará, pela coligação PSD/PSP. Ele permaneceu no cargo até 1960.[9] As primeiras tentativas de alterar a estrutura criada por ele ocorreram somente após o golpe de 1964, na gestão do ministro Raymundo de Britto, consumando-se na de Leonel Miranda.

A criação da SUCAM

Indicado por Carlos Lacerda para assumir a pasta da Saúde no governo de Castelo Branco, Britto tinha visão crítica do DNERu. Julgava que havia se rotinizado, sem supervisão e avaliação adequadas, seguindo cada estado o caminho que queria. Também se teria acentuado a separação entre trabalho de campo e pesquisa científica.[10] Britto elaborou um Programa de Ação para o Ministério da Saúde, mas não teve tempo de executá-lo, pois foi substituído por Leonel Miranda em 1967. A lei nº 5.026, aprovada em 14 de junho de 1966, foi a principal realização administrativa de sua gestão. A chamada Lei Orgânica das Campanhas Sanitárias estabeleceu normas gerais para a sua implementação. O objetivo era coordenar nacionalmente as atividades públicas e particulares de prevenção e combate de doenças de alcance coletivo. O texto da lei reforçava a idéia de campanhas conjunturais para enfrentar epidemias, com a colaboração de instituições privadas, sem dar ênfase à permanência das atividades de prevenção. Revelava excessiva preocupação com

os custos e a contratação de terceiros para atividades temporárias. Não fazia referência aos aspectos técnicos dos serviços, às metodologias de profilaxia e pesquisa concernentes às doenças visadas pelas campanhas. A Lei Orgânica das Campanhas Sanitárias refletia a tendência ao aumento da participação dos interesses privados na gestão dos serviços de saúde e a ênfase crescente na clínica médica em detrimento da medicina preventiva.

O decreto-lei nº 200, promulgado em 25 de fevereiro de 1967, dispôs sobre a organização da administração federal e criou o respaldo jurídico para as alterações institucionais que ocorreriam nos anos seguintes. O Plano Nacional de Saúde elaborado pelo ministro Leonel Miranda (mar. de 1967 a out. de 1969) aplicava a política consubstanciada naquele decreto-lei à área da saúde, prevendo a passagem de órgãos públicos para a órbita privada, mediante concessões e contratos.[11] A criação da Fundação Instituto Oswaldo Cruz, já na gestão de Francisco de Paula Rocha Lagoa, foi um dos desdobramentos institucionais do decreto-lei nº 200.

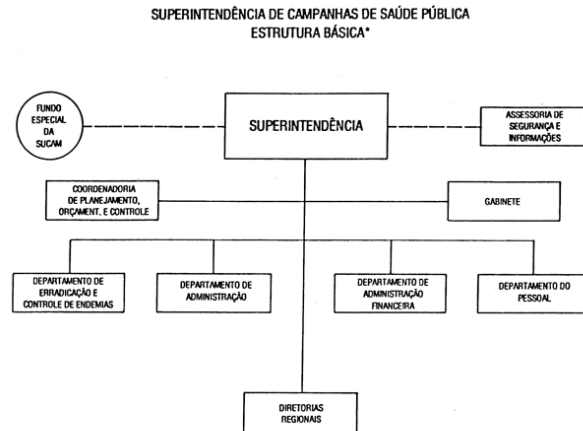
Em meio a essas transformações, surgiu a Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM). Criada pelo decreto nº 65.253, de 1º de outubro de 1969, teve sua estrutura e funcionamento detalhados pelo decreto nº 66.623, de 22 de maio de 1970, que tratou da organização administrativa do Ministério da Saúde. Seu novo organograma era encimado pela Secretaria de Saúde Pública, que enfeixava a SUCAM, a Divisão Nacional de Fiscalização e de Organização Sanitária e o Departamento Nacional de Profilaxia e Controle de Doenças, composto por seis divisões nacionais: Educação Sanitária, Engenharia Sanitária, Epidemiologia e Estatística da Saúde, Tuberculose e Lepra.

A SUCAM resultou da fusão do DNERu e das campanhas de erradicação da varíola e da malária. Com maior autonomia administrativa e financeira, assumiu a responsabilidade pela erradicação ou controle de endemias nas antigas circunscrições do DNERu, que voltaram a se chamar Delegacias Federais de Saúde.

Em novembro de 1974, o decreto nº 74891 atrelou a SUCAM diretamente ao ministro da Saúde, dando-lhe maior flexibilidade técnica e administrativa.[12] A expansão das atividades de serviços que se transformaram em divisões (finanças, pessoal, material)[13] acarretou a contratação de profissionais de especialidades como arquitetura, veterinária e farmácia, verificando-se, em contrapartida, a redução do quadro de médicos sanitaristas, em função dos baixos salários e da transferência de vários malariologistas e entomologistas para a Oficina Sanitária Pan-Americana, a partir de 1967-8.[14] Os dados referentes à força de trabalho em 1991, quando foi criada a Fundação Nacional de Saúde, confirmam o desnível entre os quadros administrativo e técnico de funcionários.

A criação da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA)

As deliberações aprovadas na VIII Conferência Nacional de Saúde e ratificadas pela Constituição Brasileira de 1988 deram origem ao Sistema Único de Saúde (SUS) e repercutiram na estrutura administrativa do ministério. Apesar das importantes conquistas incorporadas à nova Constituição, no período inaugurado pelo governo Collor, de grande instabilidade política e econômica, houve sérias dificuldades para a implementação das reformas previstas.

A FUNASA, criada por medida provisória de Fernando Collor, juntou a SUCAM e a Fundação Serviços Especiais de Saúde Pública (FSESP).[15] De acordo com seu estatuto, aprovado pelo decreto nº 100, de 16 de abril de 1991, cabe a essa fundação implementar o controle de doenças e outros agravos à saúde; desenvolver ações e serviços de saneamento básico em áreas rurais; realizar estudos e

pesquisas sobre os problemas de saúde e suas tendências; apoiar os serviços locais e operar diretamente os de áreas estratégicas e de fronteiras.

A arquitetura da FUNASA difere dos órgãos que a antecederam. O Centro Nacional de Epidemiologia tem a função de promover e disseminar o uso dessa disciplina, ou metodologia, em todos os níveis do SUS, para subsidiar a formulação e a implementação de políticas de saúde. O Departamento de Operações planeja, coordena e executa ações e serviços de saúde e saneamento, e programas de assistência e cooperação técnica com estados e municípios. O Instituto Evandro Chagas cuida das pesquisas e análises laboratoriais relativas às viroses e outras doenças tropicais, especialmente na Amazônica. No nível local, as atividades da FUNASA são supervisionadas pelas coordenações regionais.

Essa arquitetura reflete a ambivalência que marcou a formação do novo órgão. É herdeiro de duas importantes tradições campanhistas, verticalizadas e centralizadas, que não pode abandonar, mas tem de se adaptar às novas dinâmicas decorrentes da descentralização dos serviços de saúde, originada de forte crítica àquelas tradições.

Em 1992, o IBAM (1992, p.51) constatou que havia ocorrido redução de insumos, de equipamentos e da capacidade de pesquisa. de vetores. No final de 1991, restavam da antiga SUCAM, 417 funcionários de nível superior, 29.308 de nível médio e 2.837 auxiliares. Cerca de 30% da força de trabalho se aposentara ou fora posta em disponibilidade. O diagnóstico feito pelo IBAM externava grande preocupação com a falta de pessoal para as atividades de controle de doenças transmitidas por vetores, "notadamente de entomologia". As áreas de saneamento e apoio técnico e administrativo, os centros de saúde e outras unidades ressentiam-se também da falta de pessoal qualificado para a assistência médica e o trabalho de campo".[16] A descentralização do combate a vetores não tem impedido a agudização das endemias, antigas ou emergentes. Por outro lado, concepções arraigadas no pensamento médico-sanitário rejeitam a municipalização do controle com base no argumento de que "mosquito não tem fronteiras".[17]

Esta breve análise da trajetória das instituições vinculadas às campanhas nos permite perceber que o período compreendido entre 1953 e 1990 foi de transição entre dois grandes modelos de organização da saúde pública. Nos anos 1970, concomitantemente à implementação de bem-sucedidas campanhas nacionais de imunização, elaboraram-se novas propostas de reforma para a saúde pública, estimuladas por forte crítica ao modelo campanhista, que culminaram com a aprovação do SUS. Hoje, nos encontramos diante de um quadro sanitário que impõe a necessidade de retomar o debate acerca do papel das campanhas, que permita incorporar aos novos objetivos e ao novo formato político da saúde pública as experiências bem-sucedidas do passado.

Notas

[1] Não foram ainda devidamente estudadas pelos historiadores as campanhas sanitárias, tanto no que diz respeito às características gerais que as singularizam entre as políticas públicas de saúde, em variados contextos nacionais, como no tocante às doenças que diferem quanto às formas de transmissão e as técnicas de erradicação ou controle. O trabalho mais detalhado sobre a instituição das campanhas sanitárias no Brasil foi realizado em 1977 por Ana C. T. Ribeiro, Izabel Picaluga e Nilson Costa, constituindo até hoje referência obrigatória. Ver Ribeiro (1977).

[2] Ver discurso de Mário Pinotti em 24.04.1958 em nome da Sociedade Brasileira de Higiene, sala do Automóvel Clube do Brasil, em solenidade de homenagem a Juscelino promovida pela Associação Médica do Rio de Janeiro, em J. Moraes (1999).

[3] Ver depoimentos de Celso Arcoverde de Freitas e Bichat de Almeida Rodrigues. Ver também *Arquivos de Higiene* (1948).

[4] Ver Fernandes (2000).

[5] Ver depoimento de Celso Arcoverde de Freitas (1994).

[6] Magalhães (1961, p.91).

[7] Ver Pinotti (1959).

[8] Discurso de posse como ministro da Saúde em 1958.Ver Moraes(1999).

[9] A saída de Pinotti do ministério é atribuída, por um lado, às divergências que ocorreram posteriormente entre Adhemar e Juscelino. Por outro lado, o DNERu passou por um inquérito administrativo em decorrência da má gestão de verbas, sendo Pinotti indiciado no processo. Ver *Dicionário* CPDOC, Moraes (1999) e entrevista de Celso Arcoverde de Freitas.

[10] Ver Brasil (1966). Entrevistas de Celso Arcoverde de Freitas; Fausto Magalhães da Silveira; Pinotti (1959); Brasil (1968).

[11]Ver Bodstein(1989, p.111), IBAM (1992).

[12] Ver Rodrigues (1977) e IBAM (1992, p.28).
[13] Uma rápida observação do organograma anexo permite detectar esta expansão.

[14] Ver Celso A. Freitas (1994).

[15] Ver Medida Provisória nº 151, de 15.03.90, que tratava da extinção ou dissolução de entidades da administração federal, e regulamentada pela lei nº 8.029 de 12.04.90.

[16] IBAM (1992).

[17] Ibidem

4

Bio-Manguinhos

Foto de abertura: Inoculação de embriões para a produção da vacina contra a febre amarela.
Foto: Rogério Reis Reprodução/Coc/ Fiocruz

Oficialmente, o Laboratório de Tecnologia em Produtos Biológicos de Manguinhos, Bio-Manguinhos, foi criado em 4 de maio de 1976, pela norma regulamentar nº 2, que instituiu a nova estrutura organizacional da Fundação Oswaldo Cruz, de acordo com o disposto em estatuto promulgado dias antes.[1]

A criação de Bio-Manguinhos é um episódio de um processo mais abrangente, que compreende dois tempos: a desmontagem e a reestruturação do instituto fundado por Oswaldo Cruz, em conjunturas diferentes do regime militar, obedecendo a lógicas sob muitos aspectos antagônicas. O processo que iria desaguar em Bio-Manguinhos teve início em 1970, no governo de Garrastazu Médici (1969-1974), quando foi criada a Fundação Instituto Oswaldo Cruz (decreto-lei nº 66.624, de 22.05.1970). No governo de Ernesto Geisel (1974-1979), transformou-se na Fundação Oswaldo Cruz, readquirindo, então, prerrogativas de que já desfrutara, principalmente maior autonomia administrativa e financeira, e o travejamento institucional que mantém até hoje.

A primeira fundação foi criada logo em seguida ao episódio da cassação de dez dos mais importantes pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz,[2] e não passou de uma aglutinação mal planejada de diversos órgãos do Ministério da Saúde, contribuindo para o enfraquecimento de todos. Na época, a política de saúde, chefiada pelo ministro Francisco de Paula da Rocha Lagoa, tinha posição inteiramente subalterna entre as demais políticas de governo. Sua orientação privatizante dava ênfase a uma medicina curativa para as camadas mais abastadas dos centros urbanos. Os órgãos de saúde que não se ajustavam a este figurino foram atirados ao limbo — a Fundação Instituto Oswaldo Cruz —, para roerem as migalhas do orçamento governamental.

De 1970 a 1975, a Fundação Instituto Oswaldo Cruz teve três presidentes: José Guilherme Lacorte e Oswaldo Cruz Filho, que eram, também, diretores do Instituto Oswaldo Cruz, e, com o falecimento do segundo, Osvaldo Lopes da Costa, diretor da Escola Nacional de Saúde Pública, rebatizada de Instituto Presidente Castelo Branco.

O amálgama produzido por Rocha Lagoa juntou o já debilitado Instituto Oswaldo Cruz, a Escola e os Institutos de Leprologia, Fernandes Figueira e Evandro Chagas, e dois órgãos do Departamento Nacional de Endemias Rurais: o Instituto Nacional de Endemias Rurais e o Serviço de Produtos Profiláticos, que outras fontes chamam de Serviço de Medicamentos.

O Instituto Nacional de Endemias Rurais era formado por centros de pesquisa que se tornaram os *campi* regionais da Fiocruz: Ageu Magalhães, em Recife; René Rachou, em Belo Horizonte; e Gonçalo Muniz, em Salvador. Como vimos no capítulo dois, o Departamento Nacional de Endemias Rurais, criado em 1956, absorveu o Serviço Nacional de Febre Amarela

e assumiu o combate a essa e outras "endemias", cuidando tanto das campanhas contra seus vetores como da produção de fármacos e imunobiológicos.

O Serviço de Medicamentos era constituído por estabelecimentos industriais que se encarregavam da preparação de inseticidas, raticidas e outros produtos usados no combate aos vetores e microrganismos (Pereira, 1995, p.110). Já funcionava no *campus* do Instituto Oswaldo Cruz desde 1960 e, seis anos depois, teve suas instalações ampliadas, com a inauguração da sede, que passou a chamar-se Laboratório Quimioterápico de Manguinhos. Em maio de 1970, foi integrado à Fundação Instituto Oswaldo Cruz, unindo-se a seu Departamento de Soros e Vacinas para dar origem ao Instituto de Produção de Medicamentos (Ipromed). Com a criação da Central de Medicamentos (CEME) , no ano seguinte, o Ipromed foi incorporado ao Sistema Oficial de Produção e Distribuição de Medicamentos. Em 1976, na administração de Vinícius da Fonseca, o Ipromed desdobrou-se em Bio-Manguinhos, para a produção de imunobiológicos, e Far-Manguinhos, para a produção de quimioterápicos.

O funcionamento do Instituto Oswaldo Cruz não foi alterado pelo amálgama jurídico produzido em maio de 1970. O ambiente de perseguição política e a sangria de quadros produzidos no auge da ditadura militar acabaram por prostrar uma instituição cujo desempenho na área de pesquisa, ensino e fabricação de produtos biológicos vinha já declinando acentuadamente, desde a crise dos anos 1950.

A estrutura e o funcionamento de Manguinhos só foram efetivamente alterados durante o governo de Ernesto Geisel. Em novembro de 1974, poucos meses após a sua posse, o monstrengo criado por Rocha Lagoa passou a chamar-se Fundação Oswaldo Cruz, retirando-se o "Instituto" do nome. A mudança denotava a intenção de transformar aquele aglomerado de instituições, que seguiam funcionando independentemente, num conjunto de unidades inter-relacionadas. A incorporação feita em 1970 apoiara-se num decreto-lei de 1967 (nº 200), que dispunha sobre as entidades de administração pública, criando as chamadas fundações, com autonomia bem maior do que os demais órgãos de governo (Santos, 1999, p. 105).

Em tese, ao enquadrar Manguinhos nessa figura jurídica, o governo lhe devolvia aquela prerrogativa conquistada por Oswaldo Cruz em 1908 e suprimida trinta anos depois: o direito de angariar e gerir rendas próprias através da prestação de serviços e, principalmente, da comercialização dos produtos biológicos que fabricava. O decreto de 1970 reabriu a comercialização, mas determinou que os recursos auferidos fossem para o Fundo Nacional de Saúde. Só em 1974, ao mudar de nome, a fundação recuperou, de fato, o poder de gerir e aplicar, com maior autonomia, os recursos obtidos com a venda de vacinas e outros produtos (decretos nº 74.891, de 13.11.74, e nº 74.878, de 12.11.74). Esse regime vigorou até a Constituição de 1988 desmanchar os dispositivos que davam às fundações prerrogativas similares às de empresas privadas, engessando-as financeira e administrativamente.

A princípio, Manguinhos não pôde tirar muito proveito do *status* de pessoa jurídica autônoma, porque sua capacidade de produção se reduzira drasticamente. Excetuando-se a vacina contra a febre amarela, que continuava a ser crucial para a saúde pública (a antivariólica deixara de ser produzida em 1972), as outras eram tecnologicamente obsoletas, de qualidade e eficácia duvidosas e em completa defasagem com as doenças imunopreveníveis que estavam na agenda das organizações internacionais de saúde. As vacinas de Manguinhos eram manufaturadas por processos artesanais, no âmbito de pequenos laboratórios que não atendiam nem às normas de qualidade e segurança que vinham sendo instituídas em âmbito mundial, nem às necessidades de consumo do país, em larga medida determinadas por políticas que começavam a contemplar a imunização de grandes contingentes populacionais.

Ainda não se havia introduzido em Manguinhos nenhum dos processos modernos de fermentação desenvolvidos após a Segunda Guerra Mundial. O Brasil importava grandes quantidades de vacina para atender às metas do Programa Nacional de Imunizações, criado em 1973. Das sete doenças da infância que almejava controlar, apenas a varíola, já praticamente

erradicada, pudera ser combatida através de uma vacina fabricada na Fundação Oswaldo Cruz.

Tal problemática tornou-se a alavanca de sua recuperação, quando circunstâncias emergenciais vieram reforçar o reconhecimento da vulnerabilidade em que se achava o país, por haver perdido quase completamente a autonomia na área dos imunobiológicos.

A erradicação da varíola e a influência da antiamarílica

Nos anos 1970, houve notáveis avanços tecnológicos na produção de vacinas, registrando-se disseminação jamais vista de seu uso. Datam deste período a criação, em 1974, do Programa Ampliado de Imunizações (PAI), por iniciativa da Organização Mundial de Saúde, e de programas nacionais de imunização, a começar pelo brasileiro, em 1973. A implementação, em 1977, do Fundo Rotatório da Organização Pan-Americana de Saúde revolucionou o mercado de vacinas. A campanha contra a varíola chegou ao fim, alcançando-se, pela primeira vez, a erradicação de uma doença no mundo inteiro. Aquilo que os norte-americanos tentaram fazer com a febre amarela, pelo extermínio do inseto que julgaram ser o único vetor da doença, foi conseguido na varíola, pela difusão de um produto biológico que anulou as condições de sobrevivência do vírus no hospedeiro humano.

A proposta de erradicação da varíola foi apresentada pela primeira vez em 1950, por Fred L. Soper, num encontro da Organização Mundial de Saúde. Um programa de vacinações massivas chegou a ser implementado e levou à extinção da doença na América Central e nas Caraíbas, em 1958. Mas a idéia de dar dimensão mundial à campanha esbarrou no ceticismo de diversos grupos que especulavam se outros vírus desconhecidos, e talvez ainda mais perigosos, não poderiam ocupar o nicho de onde se expulsaria o variólico. O fracasso da tentativa de erradicação da febre amarela contribuiu para desacreditar a idéia de que fosse possível vacinar e revacinar mais de 80% da população mundial.

A campanha bem-sucedida levada a efeito na Costa do Marfim, entre 1961 e 1963, fortaleceu os defensores da campanha mundial, que acabou sendo aprovada pela Organização Mundial de Saúde em 1965 (Darmon, 1986, pp. 410-1). Lançada, oficialmente, em 1967, terminou dez anos depois, em outubro de 1977, com a cura do último varioloso identificado, o somali Ali Maow Maali. Sessenta e quatro laboratórios, entre os quais Manguinhos, foram credenciados para fabricar os duzentos milhões de doses anuais necessárias para o trabalho planetário. Com ele, encerrou-se uma história quase milenar que remonta às práticas ancestrais de inoculação do pus variólico adotado pelas populações camponesas do Oriente, muito antes de se ter a noção da existência de micróbios.

A campanha, antes mesmo de ser oficializada, veio recebendo adesões de diversos governos. O do Brasil assinou convênio com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS/OMS) em fins de 1965, tendo recebido veículos, equipamentos e materiais para ampliar a produção da vacina antivariólica e providenciar os meios de fazê-la chegar a todo o território nacional. Em 13 de agosto de 1966, o decreto nº 59.152 criou a Campanha de Erradicação da Varíola (CEV). Mas para que pudesse decolar, foi necessário fazer importantes ajustes técnicos em sua principal arma: a vacina.

O somali Ali Maow Maali, último portador de varíola com vírus selvagem do mundo.
Coc/Fiocruz

Por volta de 1958, o dr. Alfredo Bica visitou o Instituto Oswaldo Cruz como representante da Organização Pan-Americana de Saúde. Estava em vigor, na época, um projeto chamado Ponto 4, de cooperação entre o governo dos Estados Unidos e os países da América Latina. Bica veio oferecer ajuda técnica e financeira para que o instituto participasse mais eficientemente da campanha que estava sendo gestada. O Brasil já participava do combate à varíola, mas de maneira simbólica, porque a vacina glicerinada que produzia era precária. Durava no máximo três meses, mesmo em geladeira.

Henrique de Azevedo Penna, que dirigia o Laboratório de Vacina Antiamarílica, indicou José Fonseca da Cunha, um de seus mais próximos auxiliares, para modernizá-la.[3] A técnica usada no Instituto Oswaldo Cruz ainda era basicamente aquela introduzida no Brasil pelo barão de Pedro Afonso, em fins do século XIX. A vacina era fabricada no prédio ainda hoje conhecido como Casa Amarela. Em fazendas do estado do Rio e do sul de Minas Gerais, adquiriam-se vitelos de até um ano e meio, pele branca, sem febre aftosa nem muito carrapato. Só se usavam machos, porque as fêmeas eram mais caras e não ofereciam tanta variação de cor. Manguinhos, que ainda conservava muitos traços da fazenda que havia sido, possuía diversos pastos. Recolhidos às baias existentes na Casa Amarela, três de cada vez, os animais eram lavados diariamente com mangueira d'água, escova e sabão grosso, fazendo-se, de manhã e à tarde, o controle de tuberculina. Quando estavam prontos, eram levados à sala de inoculação. Inoculavam-se seis bezerros por semana quando a demanda de vacinas era muito alta.

Cada animal era amarrado a uma mesa. Raspava-se o pêlo do flanco direito, até o membro genital, fazia-se a desinfecção, primeiro com água e sabão, depois com álcool. Aí se executava a operação que Fonseca da Cunha considerava "bárbara": com lixa zero, esfregava-se a perna do bezerro, que urrava de dor, até que ficasse em carne viva. Enxugava-se a área esfolada, para remover o sangue e, com pincel, aplicava-se o vírus que se encontrava num frasco, em suspensão em glicerina. O animal era envolvido num lençol esterilizado e levado para a chamada sala de incubação. Cinco dias depois, a região inoculada estava coberta por uma crosta dura parecida com papelão. Lavavam-na e, com uma cureta, arrancavam fragmentos que eram depositados em frascos com glicerina. Essa polpa bruta era guardada num congelador que funcionava tão mal quanto o da febre amarela. Ficava ali seis meses, um ano, até mais. Como a glicerina tem ação bacteriostática, as bactérias não se multiplicavam e morriam. Ficava só o vírus, resistente à substância. O material então era descongelado e triturado. Adicionava-se o diluente, faziam-se as provas de esterilidade e potência (em coelhos), e a vacina era introduzida em tubos de vidro finíssimos, chamados capilares, com duas doses cada.

Produção de vacina antivariólica utilizando vitelos. Após limpeza preliminar, o momento de inoculação, quando eram amarrados a uma mesa e tinham parte do pêlo raspado com a desinfecção da área da pele que seria trabalhada. Lixada até ficar em carne viva, enxugava-se o sangue e se aplicava o vírus conservado em solução de glicerina. Mantinha-se o animal enrolado em lençol esterilizado por cinco dias. A crosta que surgia na área que recebera o inóculo era lavada, retirando-se os fragmentos que eram depositados em frascos com glicerina. Essa polpa bruta, que podia ser mantida em refrigerador por até um ano era descongelada, triturada, misturada ao diluente, submetida a testes de esterilidade e potência e, por fim, introduzida em capilares de vidro finíssimos, com duas doses cada. Essa técnica precária, introduzida em fins do século XIX, foi modernizada por volta de 1960, capacitando-se o país a participar com mais eficiência da campanha mundial de erradicação da doença.
Coc/Fiocruz

Com essa vacina, tão frágil, não se erradicaria a varíola em lugar nenhum, assegura Fonseca da Cunha. Ela saía do Instituto Oswaldo Cruz imersa em gelo, ficava no porto debaixo de sol e calor, e no caminho sofria outros agravos, de modo que larga proporção de vírus chegava morta ou com potência insuficiente para imunizar indivíduos em lugares distantes do laboratório. Em 1958, Manguinhos entregou aproximadamente dez milhões de doses de vacina antivariólica glicerinada ao Ministério da Saúde. No final do ano, o ministro Mário Pinotti informou em seu relatório que puderam ser aplicados apenas dois milhões e meio de doses. "Vê-se, então, que era uma maneira um pouco filosófica de se fazer a erradicação. Esse foi o motivo da vinda do representante da OPAS ao Instituto" (Fonseca da Cunha, entrevista, 09.09.1988).

José Fonseca da Cunha, contratado pela Fundação Rockefeller em 1940 para atuar no Serviço de Estudos e Pesquisas sobre Febre Amarela, passa a desenvolver trabalhos na Seção de Produção de Soros e Vacinas da Divisão de Virologia a partir de 1950, com a incorporação do laboratório de febre amarela ao IOC. Em 1968 foi nomeado diretor-substituto do IOC e, no ano seguinte, ocupou o cargo de chefe de gabinete do ministro da Saúde, Francisco de Paula da Rocha Lagoa. Recebeu bolsas de estudo da OMS e da OPAS para o aprimoramento tecnológico da vacina antivariólica, e foi o responsável pela modernização deste laboratório em Manguinhos. De 1978 a 1984 exerceu a função de coordenador de Produção de Vacinas Virais e de Apoio Tecnológico de Bio-Manguinhos. 1987
Vídeo *Vacinas*/Vídeo Saúde/Fiocruz.

A organização já mantinha, desde o começo dos anos 1950, um convênio com o ministério mediante o qual o Laboratório de Febre Amarela do IOC fornecia vacinas aos países americanos, obtendo em troca materiais, equipamentos e serviços, "não devendo essa contribuição exceder anualmente a importância de cinco mil dólares".[4] Os dados mostram que o laboratório manteve o compromisso assumido. Dos 1.409.100 doses fornecidas em 1950, 495.000, ou seja, mais de um terço foram destinados a países latino-americanos, sobressaindo a Bolívia com 240.000 doses. Em 1951, o SNFA absorveu 84,5% dos 1.771.500 doses fornecidas pelo laboratório, que enviou 275.500 a diversos países sul-americanos e até mesmo à Turquia (2.000), Islândia (500) e Portugal (25.000). Em 1952, quando houve aquele salto extraordinário da produção a que nos referimos no capítulo dois, quase 94% dos 10.104.000 doses fornecidas foram utilizadas pelo Serviço Nacional de Febre Amarela. Esse patamar foi mantido em 1953, tendo sido fornecidos até 14 de dezembro 10.566.400 doses, grande parte das quais para consumo interno. Dos países latino-americanos, a Guatemala foi o que recebeu maior quantidade de vacinas (150.000 doses), seguida pelo Peru (140.000) e, bem abaixo, Argentina (70.000).[5]

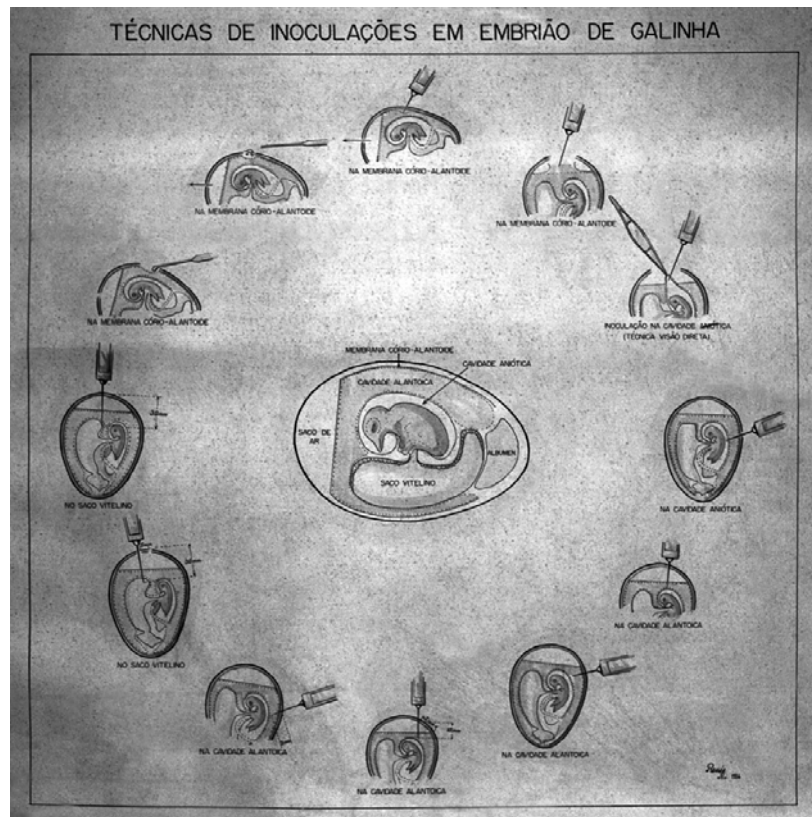
O Laboratório de Vacina Antiamarílica não recebia dinheiro, somente equipamentos e materiais que não se achavam no Brasil, com uma agilidade que seria inconcebível se dependesse da burocracia federal. Segundo Fonseca da Cunha, naquela época a indústria nacional não conseguia fabricar sequer os frascos de vacina, que eram importados dos Estados Unidos. O laboratório da antivariólica passou a desfrutar das mesmas vantagens que o da vacina antiamarílica.

> A Campanha de Erradicação da Varíola só foi possível porque a Repartição Sanitária Pan-Americana entrou na jogada. O Instituto Oswaldo Cruz não teria condições jamais de bancá-la, nem o ministério. Foram milhares de dólares em equipamentos, treinamento de pessoal, seringas, agulhas, pistolas, animais para a produção de vacinas. Foi uma coisa fantástica! Até hoje tem coisas guardadas aqui. Eu tinha direito, vamos dizer, a dez mil dólares. Então, com minhas necessidades já arroladas, pegava os

catálogos e 'quero dez agulhas, vinte seringas, tantos pedaços de borracha...' e mandava para Washington. No fim de três, quatro meses, vinham os caixotes com aquilo tudo, sem nenhuma falha (Fonseca da Cunha, entrevista, 03.09.1987).

Quando Fonseca da Cunha assumiu a direção do Laboratório de Vacina Antivariólica, Henrique Penna, o grande artífice das inovações tecnológicas implementadas no da antiamarílica, já tinha iniciado experiências visando a produzir aquela outra vacina por meio de técnica similar. T. M Rivers já fazia vacina em ovos embrionados nos Estados Unidos. Produzia lesões bonitas no braço das pessoas, mas não conferia boa imunidade. Só depois se descobriu que o vírus não podia ser submetido a mais de cinco passagens em ovos embrionados. Por volta de 1955, Penna iniciou o cultivo do vírus variólico na membrana cório-alantóide de ovos embrionados, sem cometer o mesmo erro. Tentou usar o vírus cultivado em vitelo, mas não deu certo. Teve de pedir amostras de vírus vacínico dos Estados Unidos, através da Organização Pan-Americana de Saúde.

A membrana cório-alantóide funciona como se fosse a placenta do embrião. Depois de introduzir nela o vírus, fechavam-se os furos feitos para a inoculação e se levavam os ovos para estufa. Ao fim de cinco dias, eram abertos para a coleta das membranas que apresentavam lesões — isto é, pústulas repletas de vírus — similares às que se obtinham na

Desenho demonstrativo das diversas técnicas de inoculação em embrião de galinha utilizadas para produção de diferentes vacinas. As técnicas de inoculação na cavidade aniótica e no saco vitelino foram respectivamente a primeira e a segunda empregadas na vacina antiamarílica. A inoculação na membrana cório-alantóide diz respeito à vacina antivariólica e a técnica de inoculação na cavidade alantóica foi empregada no desenvolvimento de várias vacinas, dentre elas, a de influenza.
Rio de Janeiro, RJ, 1956.
Desenho: Renée
LAFA/Biomanguinhos/Fiocruz

pele do vitelo. As membranas infectadas eram reunidas em grupos, trituradas, submetidas às provas bacteriológicas e de potência.

Por algum tempo, Penna trabalhou no Pavilhão da Peste (atual Pavilhão do Relógio). Entre as primeiras experiências e o início da produção decorreram cerca de três anos, porque tinha pesadas obrigações com relação à febre amarela. Não havia ainda nenhum laboratório fazendo aquilo de forma eficiente e em escala compatível com as necessidades de vacinação.

Graças ao apoio do dr. J. Austin Kerr, um dos diretores do Laboratório de Febre Amarela na época em que pertencera à Fundação Rockefeller, e que se achava agora à frente da OPAS, Fonseca da Cunha obteve uma bolsa da OMS para visitar os institutos estrangeiros que produziam vacina antivariólica. Em abril de 1959, iniciou o périplo pela Venezuela, Peru, Colômbia, Panamá e Estados Unidos. Lá visitou os laboratórios de Austin, Texas, que já fazia vacina em ovos embrionados, mas vacina glicerinada, sem liofilização; e Michigan, grande centro produtor de vacina em vitelos. Esteve em Toronto, onde também se produzia vacina em vitelos, não liofilizada. Na Inglaterra, passou duas semanas no Instituto Richter, um dos raros produtores de vacina liofilizada, mas em pele de carneiro. Certo dia, uma das técnicas do laboratório perguntou-lhe se queria ver a inoculação do vírus em ovos embrionados.

> Ela me levou para uma sala e me mostrou uma caixa de charuto, com um buraco, onde havia uma lâmpada de duzentas velas. Cobriu-nos com seu sobretudo, e ficamos ali, como dois retratistas, ela me mostrando a posição do embrião dentro do ovo, a membrana cório-alantóide. Achei aquilo uma brincadeira. Porque nós, na febre amarela, já tínhamos ovoscópio semiautomático. Lembro-me bem de uma coisa: ela usava um perfume chamado Bond Street, que estava em moda. Isso eu nunca mais esqueci. Debaixo daquele sobretudo, quase não enxerguei os embriões...

Depois da estada em Londres, Fonseca da Cunha visitou importante laboratório de controle em Copenhague, o Seruminstitut, e os institutos de Munique, Buenos Aires e Montevidéu. Em sua opinião, o laboratório de vacina em vitelo mais bem montado que conheceu foi o da Argentina. Ao regressar, fez drásticas mudanças no laboratório de Manguinhos, aproveitando as lições adquiridas na viagem.

As obras foram custeadas pela Campanha Nacional de Erradicação da Varíola, que depois passou a se chamar só Campanha de Erradicação da Varíola. Através do convênio com a OPAS/OMS, o laboratório recebeu em 1962 seu primeiro liofilizador, muito mais moderno do que aquele em uso na febre amarela.

Por exigência da Organização Mundial de Saúde, a preparação da vacina antivariólica passou a ser feita com vitelas, o que encareceu seu preço. O ambiente em que eram tratadas foi ajustado a padrões mais rigorosos de assepsia. Depois da preparação prévia nas baias, as três novilhas eram colocadas sobre as mesas, mas em posição diferente: os machos só podiam ser inoculados no flanco direito porque urinavam para frente; as fêmeas podiam ser inoculadas no flanco, no abdômen todo e na parte interna dos membros posteriores. Os operadores, vestindo, agora, roupas esterilizadas, raspavam o pêlo dos animais e os lavavam até vinte vezes. Depois de vaporizarem o pulmão com substância bactericida, faziam uma última lavagem com água destilada e esterilizada, e só então escarificavam a pele dos animais com agulhas semelhantes às de vitrola, confeccionadas pelo habilidoso mecânico Johann Schindler, o mesmo que fabricava ou adaptava os aparelhos projetados por Penna no laboratório de vacina antiamarílica. A pele era riscada de maneira que não sangrasse, para não prejudicar a replicação do vírus. Tampouco se cruzavam as estrias para que não houvesse desprendimento da crosta vacínica. Depois de semeado o vírus com glicerina, os animais eram protegidos por aventais esterilizados. Um homem ficava de plantão para não deixar que se deitassem sobre as pernas.

Na colheita da polpa vacínica, os operadores usavam luvas importadas dos Estados Unidos, que tinham uma superfície áspera nas palmas das mãos. A casca ia soltando e, no final de 14 ou 15 lavagens, a pele do animal estava recoberta de vesículas ao longo das estrias onde o vírus se fixara. O animal era anestesiado com barbitúrico e, quando dormia profundamente,

introduzia-se uma cânula na sua jugular para que sangrasse até a morte. A área inoculada permanecia recoberta com compressas embebidas em substância bacteriostática, retirando-se a polpa só quando o animal estivesse morto e depois de nova lavagem com água destilada e esterilizada. Além de padronizar a cepa de vírus usada nos laboratórios filiados à campanha (cepa Lister), a Organização Mundial da Saúde exigia que a vacina contivesse, no máximo, mil bactérias por centímetro cúbico, número que foi reduzido para quinhentas bactérias por centímetro cúbico[6].

Na mesma época em que era modernizada a fabricação da vacina em vitelos, a linha de produção alternativa, em ovos embrionados, começou a operar, a pleno vapor, sob a direção do dr. Antônio Sotero Cabral. Em fins de 1959, ele recebeu de Henrique Penna, então chefe da Divisão de Vírus, a incumbência de continuar o trabalho que havia iniciado. Durante o ano de 1960, enquanto se reformava o terceiro andar do Pavilhão Rockefeller, Cabral fazia os últimos ajustes técnicos para elevar o título da vacina acima do mínimo exigido pela OMS, reduzir a mortalidade de embriões e as contaminações atribuídas, como na febre amarela, a microrganismos alojados nas cascas dos ovos. Durante aquele ano, Cabral ainda permaneceu no Pavilhão do Relógio, juntamente com o dr. Hanna Doany, da OPAS, e sua assistente, dra. Laura Queiroga, que cultivavam os vírus por ele trazidos em escala ainda reduzida. "Uma chocadeira moderna, presenteada pela OPAS, foi de relevante ajuda" ("Relatório das atividades do laboratório da vacina antivariólica em embrião de pinto", 1960).

Em meados da década de 1960, já se inoculavam dois mil ovos por semana, o que dava produção equivalente à de dez vitelos. Segundo Fonseca da Cunha, que era o responsável pelos dois laboratórios, o Canadá, os Estados Unidos e até a Inglaterra estavam engatinhando nessa técnica, que Manguinhos implementara graças à experiência adquirida com a febre amarela.

Os dois processos coexistiram até o fim da campanha de erradicação da varíola. A vacina produzida em ovos era mais simples, limpa e barata do que aquela feita em vitelos, mas a imunidade conferida por esta parecia ser mais confiável. Os anos 1960 foram uma época difícil no Rio de Janeiro. Houve grandes enchentes. A cidade sofria constantes e prolongados cortes de energia elétrica, e o instituto, por incrível que pareça, não tinha gerador. A polpa de vacina produzida em vitelos resistia a essas agruras, ao passo que as membranas infectadas com vírus vacínico se perdiam.

A campanha estava se iniciando. Para avalizar a erradicação da varíola com vacina produzida localmente, a Organização Pan-Americana de Saúde exigiu um teste de campo, que foi feito no território do Amapá, em 1965. De Atlanta vieram três epidemiologistas e dois estatísticos. A eles se juntaram um médico da Fundação SESP, o secretário de Saúde do Pará e Fonseca da Cunha. O programa de vacinação que planejaram tinha em mira comparar o desempenho da vacina brasileira em vitelo, a vacina brasileira em ovo e a norte-americana em vitelo. A experiência mostrou que as duas vacinas brasileiras eram tão boas quanto a norte-americana.

O Instituto Oswaldo Cruz produziu cerca de duzentos milhões de doses em nove anos. "Foi um trabalho muito pesado, muito duro." Em 1962, na gestão de Joaquim Travassos da Rosa (fevereiro de 1961 a junho de 1964), a produção foi de nove milhões de doses . Em 1966, quintuplicou: passou para 42 milhões de doses. Em 1968, os laboratórios de vacina em vitelo e em ovos forneceram 25.261.000 de doses para a Campanha de Erradicação da Varíola, e 435.000 para outros países ("Relatório de atividades dos laboratórios de vacina antivariólica", 1968). Na administração de Rocha Lagoa (julho de 1964 a dezembro de 1969), a produção de vacinas no Instituto Oswaldo Cruz foi muito alta, porque se alcançou o pico da campanha. A antiamarílica também foi muito solicitada, porque a produção colombiana enfrentou uma série de problemas decorrentes da fusão do Instituto Finlay com o Instituto de Higiene Samper Martínez e o Parque de Vacunación, para formar o atual Instituto Nacional de Salud (Groot, 1999, p.271).

Produção de vacina antivariólica em vitelos e em ovo 1968-1969

1968		1969	
Estoque de vacina, em 01.01	**doses**	**Estoque de vacina, em 01.01**	**doses**
Vitelo glicerinada	19 000	Vitelo glicerinada	5 164
Vitelo liofilizada	6 710 400	Vitelo liofilizada	7 944 100
Ovo liofilizada	7 951 000	Ovo liofilizada	11 266 200
	14 680 400		19 215 464
Vacina produzida durante o ano		**Vacina produzida durante o ano**	
Vitelo glicerinada	65 000	Vitelo glicerinada	81 608
Vitelo liofilizada	16 051 900	Vitelo liofilizada	17 428 550
Ovo liofilizada	16 196 200	Ovo liofilizada	19 866 200
	32 313 100		37 376 358
Vacina fornecida durante o ano		**Vacina fornecida durante o ano**	
Vitelo glicerinada	78 836	Vitelo glicerinada	75 951
Vitelo liofilizada	14 818 200	Vitelo liofilizada	23 378 550
Ovo liofilizada	12 881 000	Ovo liofilizada	28 639 200
	27 778 036		28 639 200
Estoque de vacina, em 31.12		**Estoque de vacina, em 31.12**	
Vitelo glicerinada	5 164	Vitelo glicerinada	22 300
Vitelo liofilizada	7 944 100	Vitelo liofilizada	3 036 700
Ovo liofilizada	11 266 200	Ovo liofilizada	7 903 300
	19 215 464		10 962 300
Fornecimento de vacina para o exterior	**doses**	**Fornecimento de vacina para o exterior**	**doses**
Bolívia	100 000	Bolívia	200 000
Equador	250 000	Equador	200 000
Peru	50 000	Paraguai	100 000
Nicarágua	35 000	Honduras	80 000
	435 000	Guatemala	50 000
		Rep. Dominicana	50000
			680 000

Fonte: Relatório anual de atividades dos laboratórios de vacina antivariólica, 1968; Relatório de atividades dos laboratórios de vacina antivariólica, jan.-nov. 1969; Relatório de atividades dos laboratórios de vacina antivariólica, dez. 1969. LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

A varíola foi extinta no Brasil em 1971, mas a produção de vacina em vitelo prosseguiu até 1972, quando foi interrompida. Com a erradicação da doença no mundo inteiro, os laboratórios que possuíam cepas do vírus foram obrigados a destruí-las. Somente dois ou três, controlados pela Organização Mundial da Saúde, possuem ainda amostras do vírus variólico virulento. Quando se encerrou a campanha em 1971, revacinações continuaram a ser feitas em algumas regiões, mas em ritmo mais lento. Mario Machado de Lemos, ex-secretário de Saúde do estado de São Paulo, foi empossado ministro da Saúde do governo Emílio Garrastazu Médici em junho de 1972, em substituição a Rocha Lagoa. Nos acordes

finais da campanha, decidiu usar exclusivamente a vacina produzida pelo Butantã, em pêlo de carneiro, não obstante Manguinhos tivesse cerca de oito milhões de doses estocadas, prontas para uso.[7]

نحن أعضاء اللجنة العالمية للإشهاد الرسمى باستئصال الجدرى نشهد بأنه قد تم إستئصال الجدرى من العالم

WE, THE MEMBERS OF THE GLOBAL COMMISSION FOR THE CERTIFICATION OF SMALLPOX ERADICATION, CERTIFY THAT SMALLPOX HAS BEEN ERADICATED FROM THE WORLD.

NOUS, MEMBRES DE LA COMMISSION MONDIALE POUR LA CERTIFICATION DE L'ÉRADICATION DE LA VARIOLE, CERTIFIONS QUE L'ÉRADICATION DE LA VARIOLE A ÉTÉ RÉALISÉE DANS LE MONDE ENTIER.

我们，全球扑灭天花证实委员会委员，证实扑灭天花已经在全世界实现。

МЫ, ЧЛЕНЫ ГЛОБАЛЬНОЙ КОМИССИИ ПО СЕРТИФИКАЦИИ ЛИКВИДАЦИИ ОСПЫ, НАСТОЯЩИМ ПОДТВЕРЖДАЕМ, ЧТО ОСПЫ В МИРЕ БОЛЬШЕ НЕТ.

NOSOTROS, MIEMBROS DE LA COMISION MUNDIAL PARA LA CERTIFICACION DE LA ERRADICACION DE LA VIRUELA, CERTIFICAMOS QUE LA VIRUELA HA SIDO ERRADICADA EN TODO EL MUNDO.

Certificado de erradicação da varíola garantindo o controle absoluto da doença no mundo inteiro. Documento assinado em Genebra, Suíça, em 9 de dezembro de 1979. Contém, entre outras, a assinatura de Bichat de Almeida Rodrigues, membro da comissão global de erradicação da varíola.
Coc/Fiocruz

Contando com o respaldo das organizações Pan-Americana e Mundial de Saúde, a campanha conseguiu formar vasta rede de apoio, envolvendo órgãos de comunicação, autoridades federais, estaduais e municipais, políticos de vários partidos, líderes religiosos e sindicais e outros formadores de opinião. A eliminação do último caso no continente, em 1971, robusteceu a confiança no potencial dos programas de imunização para combater outras doenças.

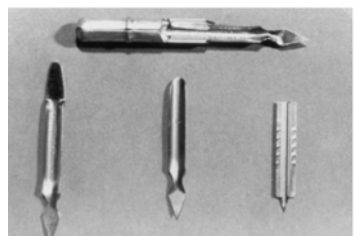
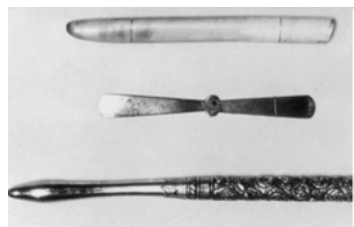
Já em 1968, um dos líderes da campanha, João Baptista Risi, externava a expectativa de que seus resultados pudessem "estimular tarefas semelhantes de imunização em massa, para eliminar outras enfermidades transmissíveis, já excluídas em vários países .... Bastante proveitoso seria para as crianças brasileiras, e certamente honroso para o nosso país, se ao completar a fase de ataque da campanha de erradicação da varíola já estivesse em curso um trabalho de imunização global, arquitetado nas linhas de um vigoroso programa nacional de imunização" (Risi, 1968, p. 51).

Naquele ano, enquanto os movimentos estudantis convulsionavam as capitais americanas, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) promovia em Montevidéu um seminário sobre métodos de administração de programas de vacinação, do qual participaram representantes de 25 países do continente. Um dos objetivos do seminário era analisar as razões pelas quais se vinham alcançando resultados tão parcos nos programas implementados em muitos desses países. Na avaliação dos especialistas, havia conhecimento científico e recursos técnicos eficientes para a prevenção de uma série de doenças, mas elas continuavam a ocorrer devido, principalmente, à precariedade do planejamento e à ausência de uma sólida decisão política de parte dos governos, o que se traduzia em definição pouco precisa de metas, organização inadequada e acentuada descontinuidade das iniciativas. Entre os problemas assinalados figurava, também, o emprego de vacinas de má qualidade, fabricadas por processos obsoletos, precariamente inativadas, conservadas e distribuídas (OPAS, 1969).[8]

Mapa apresentando a incidência de varíola em países endêmicos. 1959.
Coc/Fiocruz

Equipe de vacinação durante a erradicação da varíola, atuando nas estradas. Para obter maior alcance de vacinação, as equipes não se restringiram a atuar nos postos. Percorreram casa a casa, as vias de transporte e outros pontos importantes. Maranhão, 1969.
Coc/Fiocruz

Mapa apresentando áreas de erradicação da varíola entre os anos de 1973 e 1979.
Coc/Fiocruz

Cartaz publicitário divulgando a recompensa de mil dólares para a primeira pessoa que apresentasse um caso comprovado de varíola resultante de transmissão humana e confirmado por testes laboratoriais. A validade da proposta se estenderia até que a erradicação global fosse confirmada.
Coc/Fiocruz

Instrumentos antigos de variolização e de vacinação contra a varíola.
Coc/Fiocruz

Utilizando uma estratégia de mobilização popular, que depois se tornaria muito comum em campanhas de vacinação, a presença de pessoas ilustres nos eventos foi bem explorada na época.
Frei Damião participa da campanha, vendo-se na imagem à direita um de seus dirigentes, dr. Alyrio Macedo, da Fundação SESP, à porta do gabinete do presidente Costa e Silva. Brasília, 1967.
Coc/Fiocruz

Concentração popular em São Luís, Maranhão, durante a campanha de vacinação contra a varíola. A campanha mobilizava grande número de pessoas nos eventos que promovia nas datas de vacinação em cada cidade. Estendiam-se até a noite, para atender um número maior de pessoas retidas durante o horário de trabalho. Década de 1960.
Coc/Fiocruz

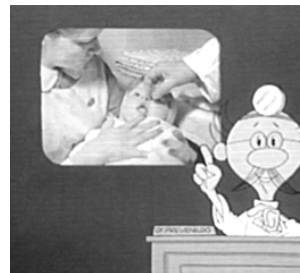
O Programa Nacional de Imunizações

Em 18 de setembro de 1973, foi criado no Brasil o Programa Nacional de Imunizações (PNI). Seu objetivo era promover o controle do sarampo, tuberculose, difteria, tétano, coqueluche e poliomielite, e manter erradicada a varíola no país. Elaborado por técnicos do Departamento Nacional de Profilaxia e Controle de Doenças do Ministério da Saúde, e da Central de Medicamentos,[9] vinculada então diretamente à Presidência da República, o programa teria de implantar diversas estruturas e rotinas para conseguir "vacinar 85% da população de 0 a 4 anos". Seria preciso estender as vacinações às áreas rurais; aperfeiçoar a vigilância epidemiológica em todo o território nacional, capacitar laboratórios oficiais para a respaldarem com diagnósticos; instituir pelo menos um laboratório nacional de referência para o controle de qualidade das vacinas; racionalizar sua aquisição e distribuição e uniformizar as técnicas usadas para administrá-las; e, ainda, promover a educação em saúde para aumentar a receptividade da população aos programas de vacinação (Ministério da Saúde, 1973, pp.183, 48).

As doenças contempladas pelo PNI apresentavam diferenças quanto à incidência e também no tocante ao grau de cobertura já alcançado por imunizações levadas a efeito anteriormente. A isso se somavam peculiaridades regionais que facilitavam ou dificultavam a realização do programa — abrangência geográfica e populacional do "armamento institucional de saúde", nível cultural das populações, dificuldade de acesso etc. (ibidem, p. 51). Por isso, era necessário adotar estratégias diferenciadas.

A vacinação antivariólica prosseguiria, tendo em vista a manutenção dos níveis imunitários alcançados na fase de ataque (acima de 80% da população). A vacinação contra a poliomielite seguiria a metodologia testada no Espírito Santo pela equipe do Plano Nacional de Controle de Poliomielite, doravante incorporado ao PNI.[10] Sua fase de ataque deveria encerrar-se em dezembro de 1973, e se iniciaria, então, a fase de manutenção dos níveis imunitários, aplicando-se os reforços anuais conforme recomendava a metodologia de uso da vacina tipo Sabin.

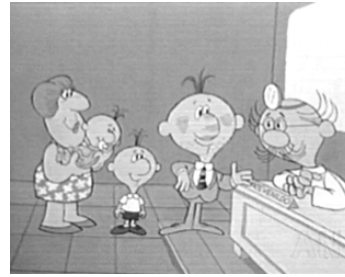
Durante os governos militares, agências oficiais de propaganda foram encarregadas de produzir mensagens favoráveis ao governo em variados suportes, inclusive filmes veiculados obrigatoriamente em cinemas e redes de televisão. Além das mensagens de cunho ufanista sobre o regime e o país, foram realizadas as campanhas de utilidade pública para transmitir, de forma pedagógica, noções que contribuíssem para o desenvolvimento de padrões mais "civilizados" de comportamento. No governo Médici, foram criados dois personagens marcantes: o Sujismundo, para a campanha de limpeza urbana, e o dr. Prevenildo, para a saúde pública. Aproveitados pelo governo Geisel, devido à boa aceitação pública, tratavam de questões comuns de forma acessível, como se pode notar na seqüência de um filme sobre a importância da vacinação. 1972-1973.
Filme Vacinação/ Arquivo Nacional

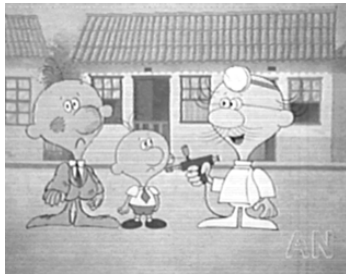
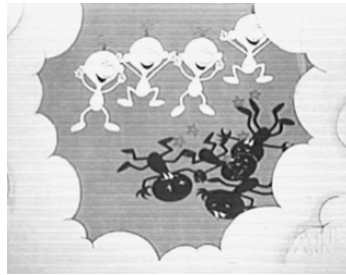
Narrador: — A vacinação infantil se tornou obrigatória no Brasil.
Dr. Prevenildo: — É preciso que...
Alguém:— Psiu...

Dr. Prevenildo:—...os pais vacinem seus filhos com as seguintes vacinas obrigatórias...

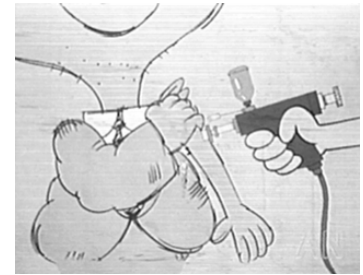
Dr. Prevenildo: — Enfermeira, o pessoal da vila já chegou para a vacinação?

Enfermeira: — Já, doutor, estão todos aqui! Desde o Cuca, a Manuela e o Maneco, até o Sujismundinho... Mas que cara é essa, Sujismundinho? Você está com medo?

Dr. Prevenildo: — ...contra a paralisia infantil; a vacina tríplice que protege contra tétano, coqueluche e crupe; a BCG contra tuberculose; a que protege da varíola e o sarampo...
Alguém: — Psiu...
Dr. Prevenildo:—...a vacinação da criança é que realmente protege contra as doenças...
Alguém: — Psiu...
Dr. Prevenildo: — Mas afinal, quem é que está...

Sujismundo: — Olá, dr. Prevenildo! Só queria lhe dizer que já regularizei minha caderneta de vacinação e o Sujismundinho Terceiro, que fez um ano, tomou todas as vacinas necessárias!

Sujismundo: — Ele está protegido e agora já posso receber o salário família, inclusive os meses que ficaram em atraso!

Dr. Prevenildo: — Muito bem, Sujismundo! Todos estão vacinados e protegidos contra as doenças.
Narrador: — Vacine seu filho antes dele completar um ano de vida.

Sujismundinho: — Eu não, enfermeira, mas papai sim. Ele não quer ser vacinado.
Sujismundo pai: — É isso mesmo, eu não quero tomar espetadas inúteis! Afinal, eu não estou doente!

Dr. Prevenildo: — Pois é por estar sadio que você precisa se vacinar. A vacina é um preparado que protege contra as doenças. Quando seu filho recebe uma dose de vacina, o líquido estimula as defesas naturais do organismo, tornando-as muito mais fortes para combater os germens causadores das doenças.
Sujismundo pai: — Poxa... é isso que a vacina faz?

Dr. Prevenildo:— Isso mesmo! E é por causa de atitudes como a sua que muitos brasileiros morrem ou ficam incapazes. A vacinação é necessária... e afinal não dói nada... e você não vai bancar o medroso perto das crianças, não é, Sujismundo?
Sujismundo pai: —É claro!

Narrador: — Atenção! A partir de primeiro de julho a vacinação é obrigatória no Brasil. Se o seu filho não for vacinado até completar um ano, perderá o direito ao salário família até o momento que o senhor o vacine e apresente o atestado instituído por lei. O Brasil é feito por nós.

As características da vacina contra o sarampo, eficaz em dose única e capaz de conferir imunidade duradoura, justificavam a imunização do grupo prioritário de suscetíveis no menor prazo possível. A vacinação dos suscetíveis à tuberculose, até os quatro anos de idade, ficaria restrita aos grupos que tivessem facilidade de acesso aos serviços de saúde, devido às limitações da rede de unidades no país e às exigências de aplicação do BCG intradérmico, que dependia de pessoal com treinamento diferenciado.[11]

Para a difteria, a coqueluche e o tétano, o programa adotaria a estratégia de incremento gradativo da cobertura de suscetíveis do grupo etário de três meses a quatro anos com a vacina tríplice — a DPT, isto é, difteria, pertússis (coqueluche) e tétano. Esta vacina exigia três doses, injetadas com intervalo mínimo de trinta dias, e provocava reações locais e sistêmicas que, embora clinicamente irrelevantes, tinham impacto desfavorável na população, fazendo decair o retorno dos vacinados para a segunda e terceira doses. Isso inviabilizava a vacinação em massa naquele momento (Ministério da Saúde, 1973, pp. 51 e 67).

Devido à complexidade e magnitude, o programa seria implementado progressivamente, a começar pela instituição da Coordenação Nacional,[12] que hierarquizaria os estados a serem trabalhados segundo critérios epidemiológicos, operacionais e financeiros. Teriam prioridade as populações urbanas, atuando-se sobre as rurais posteriormente, quando os serviços estivessem melhor estruturados. A rede escolar era considerada essencial para conferir maior alcance e capilaridade ao programa. Laboratórios nacionais seriam equipados e capacitados para executar o controle de qualidade e a titulação das vacinas, assim como a confirmação de diagnósticos (ibidem, p.159).

Segundo o documento inaugural do PNI, sua coordenação nacional contaria com recursos iniciais da ordem de CR$ 28.919.700,00, e até 1979, o dispêndio acumulado se elevaria a cerca de Cr$ 215.111.800,00. Não eram contabilizados os recursos aplicados nas coordenações estaduais e locais pelos respectivos estados, nem aqueles destinados à capacitação de laboratórios nacionais, que dependeriam de projetos específicos. O financiamento e a aquisição de vacinas bem como o controle de sua distribuição ficariam sob a responsabilidade da CEME.

O programa brasileiro surgiu um ano antes do Programa Ampliado de Imunizações (PAI), aprovado pela Assembléia Mundial de Saúde em maio de 1974, tendo por finalidade expandir o uso, aprimorar a tecnologia e incentivar a produção de imunizantes no mundo inteiro. Baseando-se em estudos sobre a incidência de doenças transmissíveis e sobre o custo e qualidade das vacinas existentes, estabeleceu três objetivos a serem alcançados a médio e longo prazos: reduzir a morbidade e mortalidade de um grupo de seis doenças imunopreveníveis, por meio da vacinação de todas as crianças até 1990; induzir os serviços nacionais de saúde a implementarem programas de vacinação; e incentivar a busca em âmbito nacional e regional da auto-suficiência tanto na produção como no controle de qualidade das vacinas utilizadas, sobretudo das quatro que eram necessárias para atingir os alvos selecionados — a vacina contra o sarampo; a DPT contra difteria, pertússis (coqueluche) e tétano; BCG contra a tuberculose e a vacina Sabin contra a poliomielite.[13]

Nas Américas, o programa foi reforçado por iniciativas da Organização Pan-Americana de Saúde e de governos que já vinham discutindo formas de ampliar a cobertura vacinal. A proliferação de governos militares na região tornava essa forma de intervenção contra as doenças transmissíveis mais vantajosa do que as reformas sociais propugnadas pelos sanitaristas, que se achavam, majoritariamente, na oposição.

Uma das mais importantes iniciativas em prol das imunizações em massa no continente foi a criação, em 1977, do Fundo Rotatório da Organização Pan-Americana de Saúde. Com recursos da própria OPAS e doações do Unicef, dos Países Baixos e dos Estados Unidos, o fundo entrou em operação em 1979, atendendo, a princípio, às necessidades dos países mais pobres, com pequenos territórios e populações, cujas compras de imunizantes atingiam volumes bem inferiores às de países como Argentina, México e Brasil. Ao promover a licitação

conjunta para a aquisição desses imunizantes, elevando o volume de compras e, conseqüentemente, a concorrência entre os fornecedores, o Fundo Rotatório obteve não apenas uma drástica redução de preços como também um salto na qualidade dos produtos fornecidos. O sistema criava obstáculos aos lucros extraodinários que a corrupção auferia nesse mercado, ao fornecer parâmetros de custo e qualidade e ao retirar da esfera local a responsabilidade pelas licitações. Outra vantagem: os países membros reembolsavam o fundo somente sessenta dias após a compra e em moeda local.

Cartaz publicitário alusivo aos vinte anos do Programa Nacional de Imunizações/PNI (1973-1993), criado para promover o controle de doenças como sarampo, tuberculose, difteria, tétano, coqueluche e poliomielite, além de manter erradicada a varíola do país. Um ano depois é criado o Programa Ampliado de Imunizações/PAI, pela Assembléia Mundial de Saúde, com a finalidade de expandir o uso, aprimorar a tecnologia e incentivar a produção de vacinas no mundo inteiro.
Coc/Fiocruz

Em 1976, o Ministério da Saúde cogitou fazer suas compras através do Fundo Rotatório. Akira Homma, que exercia, então, a Superintendência de Bio-Manguinhos, argumentou que essa decisão prejudicaria os laboratórios públicos nacionais. Eles não conseguiriam competir com os grandes produtores, que podiam baixar o preço de venda para a OPAS e Unicef em virtude da escala de produção muito elevada e de uma política diferenciada de preços, que os levava a cobrar caro pelos mesmos produtos aos governos dos países desenvolvidos.

> Por exemplo, a vacina contra a poliomielite é vendida ao fundo a nove centavos de dólar a dose; nos países desenvolvidos, a três ou cinco dólares; a DTP custa 15 centavos. O governo norte-americano compra essa vacina para o seu programa oficial por dez dólares a dose. Os laboratórios têm lucros altos neste mercado, e assim colocam seus produtos a um custo marginal nas licitações do Unicef e no Fundo Rotatório da Organização Pan-Americana de Saúde. Para eles é importante ter economia de escala. Se fossem produzir apenas para os países ricos, teriam um décimo da capacidade de produção e o custo operacional seria muito grande (Akira Homma, entrevista, 07.0.3.01, fita 3, lado A).

Os percentuais de cobertura vacinal para as doenças selecionadas pelo PAI, que oscilavam entre 12% e 31%, em 1978, subiram para 80% a 90% em 1995.[14] A redução da incidência dessas doenças no continente levou à reformulação das metas do programa, que passaram a ser a erradicação da poliomielite, do sarampo e do tétano neonatal (Macedo, 1997, p.45).

Outros aspectos da conjuntura

Os anos 1970 foram importantes para a saúde no Brasil por outras razões. As reformas institucionais realizadas pelos governos militares nessa área estabeleceram crescente afastamento entre a assistência médica individual, sob a jurisdição da estrutura previdenciária — de início, o INPS/ Inamps, depois o Ministério da Previdência e Assistência Social, criado em 1974, no governo Geisel — e a atenção à saúde coletiva, sob responsabilidade do Ministério da Saúde. Em termos financeiros, a divisão se traduziu em forte desnível

em favor da medicina curativa, levada a cabo pela estrutura privada conveniada à Previdência Social, em franco crescimento desde a década anterior.

Com a criação do Fundo de Apoio ao Desenvolvimento Social (FAS), em 1974, as empresas médicas passaram a contar com nova fonte de financiamento para construir e ampliar suas instalações e comprar equipamentos. Administrado pela Caixa Econômica Federal e constituído, principalmente, com recursos da Loteria Esportiva, o FAS desembolsou para a saúde, até 1979, cerca de sete bilhões de cruzeiros, dos quais 70% para hospitais particulares no eixo Rio — São Paulo (Cordeiro, 1982, p.87). A drenagem de recursos públicos para capitalizar empresas de medicina privada transformou a saúde num negócio dos mais lucrativos, tanto que o número de hospitais particulares (não contabilizados os filantrópicos) cresceu mais de 200% entre 1964 e 1974, passando de 944 para 2.121 estabelecimentos.

A contrapartida desse processo foi o decréscimo da participação direta do Estado no atendimento à população e a conseqüente degradação dos serviços públicos. Para se ter apenas um indicador, as internações nos hospitais da Previdência Social caíram dos já reduzidos 4,2% do total de internações, em 1970, para 2,6%, em 1976, ao passo que os hospitais particulares passaram a responder por 98% do serviço (Cordeiro, 1982, p.86). Carente de recursos, mal estruturado e preso a lógicas e prioridades de outros setores, o Ministério da Saúde tinha limitada capacidade para enfrentar os problemas que eram de sua competência. Em 1973, no auge do "milagre", sua participação no orçamento da União era de apenas 1%, enquanto o Ministério dos Transportes e as Forças Armadas abocanhavam 12% e 18%, respectivamente (Almeida e Pêgo, 1982, pp.75, 67-9).

Em junho de 1972, Mário Machado de Lemos assumiu a pasta da Saúde em substituição a Rocha Lagoa, que se demitiu por pressão do próprio governo, após ter o Tribunal de Contas da União (TCU) detectado irregularidades na utilização das verbas do ministério. Em documento enviado ao presidente da República, em 8 de novembro de 1973, Lemos pediu que

Participação do Ministério da Saúde nas despesas gerais da União — Brasil

Anos	Percentual (%)	Anos	Percentual (%)
1970	1,11	1978	1,81
1971	1,41	1979	1,82
1972	1,19	1980	1,38
1973	1,03	1981	1,39
1974	0,94	1982	1,56
1975	1,13	1983	1,11
1976	1,58	1984	1,48
1977	1,80		

Fonte: Balanços gerais da União (até 1982) e orçamentos da União (até 1984). Apud Médici. "Financiamento da saúde". Boletin de La Oficina Sanitaria Panamericana, v. 103, nº 6, dez. 1987.

fossem canalizados recursos da Loteria Esportiva para sua pasta também, a fim de que pudesse fazer face à "constante ampliação dos encargos do setor público em decorrência das profundas transformações resultantes do processo de desenvolvimento". Por debaixo dessa linguagem 'neutra', estavam os indicadores de saúde a acusar a degradação das condições de vida da população, posta à margem dos benefícios da industrialização e do crescimento econômico, mesmo na região mais 'desenvolvida' do país, o município de São Paulo — onde se acabava de medir o significativo aumento da mortalidade infantil entre 1968 e 1973.[15]

Consciente desses indicadores, o sucessor de Mário Machado de Lemos traçou um quadro sombrio da situação sanitária do país, ao assumir a pasta no governo Geisel. Constata Paulo de Almeida Machado:

> nas grandes cidades existe uma deterioração crescente da saúde. Assim, a mortalidade infantil em São Paulo é hoje mais elevada do que em 1962. O Ministério da Saúde, dominando eficazmente as técnicas preventivas para áreas menos desenvolvidas, não se aparelhou para a era industrial. É inegável o despreparo dos órgãos de saúde para enfrentar a problemática dos grandes centros industrializados".[16]

A década de 1970 se iniciou com o recrudescimento do regime militar, e entre as ações repressivas perpetradas naquele período sombrio inclui-se a já referida cassação de cientistas

na recém-criada Fundação Instituto Oswaldo Cruz. O crescimento econômico ganhou forte impulso, e no chamado “milagre brasileiro”, o Produto Interno Bruto cresceu a taxas superiores a 10% ao ano, permitindo que o governo Médici (1969-1974) projetasse uma imagem de eficiência administrativa, apesar da truculência de seus órgãos de segurança.

Segundo Eli Diniz,

> a ideologia do Brasil grande potência, valorizando o crescimento econômico como a chave para a afirmação nacional e o aumento do prestígio do país no sistema mundial, era o elemento legitimador do projeto de modernização autoritária que então se implementava. ... o clima de euforia dominante entre as classes média e alta, bem como entre vários setores do empresariado, obscurecia a percepção da rigidez do sistema político (Diniz in D’Araújo et al., 1994, p. 206).

A conjuntura internacional era favorável aos investimentos estrangeiros e ao crescimento das exportações, e as atividades expandiam-se tanto na área de bens de consumo duráveis, quanto nas obras de infra-estrutura, notadamente nos setores de energia, transportes e comunicação. A política econômica combinava financiamento externo, concessão de subsídios e incentivos fiscais ao capital estrangeiro e ao grande capital nacional, com arrocho salarial e repressão a lideranças políticas e sindicais. A “democratização do capital” na Bolsa de Valores permitiu que parte das camadas médias urbanas participasse da euforia desenvolvimentista, alimentando a especulação imobiliária, a indústria automobilística e a produção de supérfluos.

O lema de Delfim Netto, ministro do Planejamento de Médici e principal artífice do ‘milagre’, era “esperar o bolo crescer para depois dividir”. O que se observou foi intensa concentração de riquezas, crescimento do setor público e das empresas estatais e a substituição da agricultura familiar e de subsistência por grandes projetos agroindustriais, em geral voltados para a exportação. A intensificação do êxodo rural levou vastos contingentes de trabalhadores rurais às periferias miseráveis das grandes cidades, ou aos canteiros de obras e projetos de colonização que se expandiam à sombra da política de expansão da fronteira interna na Amazônia e no Centro-Oeste.

O governo Geisel

Quando começou o governo Geisel, já eram perceptíveis as dificuldades que iriam atingir a economia brasileira na segunda metade da década de 1970: expansão descontrolada da dívida externa, queda do crescimento do setor industrial, índices inflacionários crescentes, passando de 20% para 30%, em 1975, e chegando a 76,8%, em 1979 (Baer, 1988, p. 118).

O governo elaborou o II Plano Nacional de Desenvolvimento (II PND)[17] com o objetivo de reorientar a estratégia de desenvolvimento, através, sobretudo, de medidas que fortalecessem a área científica e tecnológica, e promovessem a transferência para o país de tecnologia e não apenas de capitais estrangeiros. A coordenação do II PND ficou a cargo do ministro do Planejamento, João Paulo dos Reis Veloso, cuja pasta foi transformada em Secretaria de Planejamento da Presidência da República (Seplan), em maio de 1974, estreitando a ligação de seu titular com Geisel.

Economista, ex-chefe do Instituto de Planejamento Econômico e Social (IPEA), um dos artífices do I Plano Nacional de Desenvolvimento, Reis Veloso deparou-se com crescentes dificuldades para executar as metas do II PND ao longo do governo Geisel, já que não foi atingida a expansão econômica projetada por efeito da crise do petróleo e do aumento considerável da dívida externa.

Ainda como candidato à presidência da República, numa visita ao Mato Grosso e ao Amazonas, Geisel conheceu o trabalho do especialista em medicina sanitária Paulo de Almeida Machado, na época diretor do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA). Ao compor seu ministério, convidou-o para comandar a pasta da Saúde que, em 1º de maio de 1974, teve as partes “ricas” de seu organograma transferidas para o Ministério da Previdência e Assistência Social (D’Araújo e Castro [orgs.], 1977, p. 265). Logo no primeiro mês à frente daquela pasta, defrontou-se com um surto de leishmaniose no Rio de

Janeiro, uma ameaça de cólera e a denúncia de venda no Brasil de remédios proibidos nos Estados Unidos. O recrudescimento da epidemia de meningite forçou-o a adotar medidas emergenciais para atender ao número crescente de doentes e barrar a expansão da doença para as áreas rurais.

Epidemia de meningite

Desde 1972, vinham se sucedendo em São Paulo e no Rio de Janeiro casos de meningite provocados pela bactéria do tipo C. Em fevereiro de 1974, o Instituto Adolfo Lutz detectou três casos do tipo A na capital paulista. A ocorrência simultânea das duas bactérias desencadeou um surto de grandes proporções. Somente em julho de 1974, morreram 210 pessoas na cidade de São Paulo. Apesar das tentativas feitas pelo governo militar de abafar a verdadeira magnitude do problema, as estatísticas oficiais registraram 2.575 mortes em hospitais paulistas durante aquele ano. Com o recrudescimento da epidemia no segundo semestre, chegou a 14 a média de óbitos por dia, e 24.458 pessoas deram entrada nos hospitais de isolamento do país, perfazendo uma média de 163 novos casos por dia. A taxa de mortalidade de 10% foi considerada "uma das maiores já registradas em todo o mundo" (*Jornal do Brasil*, 26.07.1974; *O Globo*, 30.12.1974).

Na cidade do Rio de Janeiro ocorreram 304 mortes (417 segundo outra fonte), e mais de 1.500 internações, entre 1º de janeiro e 29 de dezembro de 1974.[18] Estes dados diziam respeito apenas às ocorrências registradas nos hospitais. Em outubro, as autoridades sanitárias locais começaram a aplicar 150 mil doses de Meningovax-C cedidas pelo Ministério da Saúde. A doença tomou formas assustadoras nas duas cidades, com hemorragias fulminantes e necroses que requeriam a amputação de membros.[19] Nas altas esferas instalou-se o pânico: a aproximação do Carnaval afigurava-se perigosíssima, pois a bactéria da meningite (*Neisseria meningitidis*), embora golpeasse principalmente os pobres e mal nutridos, atingia também, com força, as camadas mais abastadas. Para deter a epidemia, a única solução era vacinar (Mérieux, 1988, p. 158).

Já se tinha esboçado uma campanha em dezembro de 1972, quando cerca de setenta mil crianças foram imunizadas na cidade de São Paulo contra a meningite tipo C. O Instituto Adolfo Lutz, considerado, então, pelas organizações Pan-Americana e Mundial de Saúde, o único laboratório brasileiro em condições de diagnosticar com segurança a doença, supervisionou a vacinação e passou a treinar técnicos de outros estados.

Em 1974, o ministro Paulo de Almeida Machado decidiu vacinar toda a população brasileira, meta que nem a campanha contra a varíola tinha alcançado. Pleiteou recursos ao ministro do Planejamento, que incumbiu um técnico de sua pasta, Vinícius da Fonseca, de examinar o assunto. "Eu era o homem da Saúde, e ele me passou o abacaxi. Eram oitenta milhões de doses de vacina a ser compradas, ... a gente gastou com isso um absurdo: quarenta milhões de dólares!".[20]

Em 19 de dezembro, Geisel aprovou o Programa Nacional de Combate à Meningite, apresentado pelos Ministérios da Saúde, Previdência e Assistência Social e Planejamento. A vacinação de toda a população, "sem limitações de grupos etários e com validade para os tipos A e C do meningococo", entre janeiro e outubro de 1975, consumiria recursos da ordem de cem milhões de cruzeiros com a importação, armazenagem e transporte das vacinas, e com o deslocamento das equipes e equipamentos para aplicá-las (*Jornal do Brasil,* 20.12.1974).

Os Estados Unidos tinham vacina contra o tipo C. O Instituto Mérieux, na França, era o único no mundo que produzia a vacina de que precisávamos, mas numa escala que ficava muito aquém do volume necessário para imunizar tanta gente em tão pouco tempo. O próprio Charles Mérieux admite que foi "uma tremenda aposta" a decisão de atender àquela demanda. Charles e o filho, Alain, que assumira a direção do Instituto Mérieux, iniciaram imediatamente a construção de novos prédios em Marcy-l'Étoile, já que tal escala de produção era inviável na planta existente. Estavam em agosto, mês em que as fábricas francesas trabalhavam a meio pano, com parte do contingente em férias. Os empregados foram chamados de volta às pressas, adquiriram-se novos equipamentos e em

reuniões febris ajustaram-se os incontáveis detalhes do projeto. Em cem dias a nova fábrica decolou. Três meses depois, estavam prontos cinqüenta milhões de doses.

Em janeiro de 1975, Mérieux (1988, pp. 158-9) deu sinal verde ao ministro brasileiro para que acionasse a complexa logística daquela operação de guerra contra a meningite. Não bastava ter as vacinas. Era preciso recrutar vacinadores voluntários, montar a rede de refrigeração para armazenar as vacinas, pôr em movimento os meios de transporte que as levariam a pontos estratégicos previamente equipados. Do bom funcionamento destes e de mil outros detalhes dependeria o sucesso do empreendimento. Em março de 1975, iniciou-se a ponte aérea entre as usinas Mérieux e o Brasil.

Balões de vidro com cubas de aço na fábrica do Instituto Mérieux, na França. Os fermentadores de mil litros permitiram a produção de grande quantidade de vacina contra a meningite para o Brasil. Estes equipamentos eram bem mais sofisticados do que os transferidos para Bio-Manguinhos.
Laffont, 1988.

Na realidade, as vacinações começaram antes. Na cidade de São Paulo, entre 13 de agosto e fins de novembro de 1974, dois milhões de crianças foram vacinadas nas escolas contra os tipos A e C. Na mesma época, a Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro encomendou, por conta própria, um milhão de doses de vacinas do tipo A ao Laboratório Mérieux, e em três meses, vacinou quase 1.200.000 pessoas nas comunidades onde o surto era mais intenso, e em escolas, hospitais, penitenciárias e quartéis.[21]

Segundo Charles Mérieux, quando começou a campanha nacional, setecentas equipes vacinaram dez milhões de pessoas em apenas cinco dias em São Paulo. "Vacina-se nas ruas, nas casas, em toda parte. Centenas de voluntários ... com essas novas seringas sem agulha (que evitam a um só tempo as manipulações e os riscos de contágio), vacinam, se posso dizer assim, *à tour de bras* [com toda força]. ... homens, mulheres e crianças". Para que as vacinas, envolvidas em neve carbônica, não degelassem no transporte, retiravam-se as janelas de antigos DC3 que sobrevoavam as copas das árvores até os confins da Amazônia. Em nove meses, o país inteiro foi imunizado. "A eficácia da organização montada pelos brasileiros é extraordinária!" — declararia Mérieux (pp. 159-60).

A epidemia cedeu, mas em 1978 novo surto ocorreria no estado do Rio de Janeiro, com 329 mortes até setembro (*Jornal do Brasil*, 22.10.1978). Àquela altura, as vacinas já estavam sendo fabricadas por Bio-Manguinhos.

Vacinação na cidade do Rio de Janeiro em 24 de janeiro de 1975.
Foto: L. Carlos Coc/Fiocruz

Fila para vacinação contra meningite no Centro da cidade de São Paulo, em 22 de abril de 1975.
Foto: Waldo
Agência O Globo

O ministro da Saúde, Paulo de Almeida Machado, durante a campanha de vacinação contra a meningite, realizada pela Superintendência de Campanhas do Ministério da Saúde/ SUCAM. Nessa época, como anteriormente na campanha de erradicação da varíola, foi amplamente utilizado o dispositivo da pistola para vacinação, operacionalmente mais fácil e indicado para os momentos de surtos epidêmicos. Na pistola era acoplado o frasco de vacina e regulada previamente a quantidade correta de cada dose a ser ministrada. O uso da pistola foi depois considerado pouco seguro, por apresentar risco de contaminação e pela difícil precisão da regulagem da dose. Entre 1974 e 1979.
Ministério da Saúde

A recuperação de Manguinhos

Em 5 de agosto de 1975, quando ainda se vacinava em todo o país para debelar a meningite, o presidente Ernesto Geisel compareceu à abertura da V Conferência Nacional de Saúde para anunciar: "a recuperação da Fundação Oswaldo Cruz, instituição de prestígio internacional, representa, ao mesmo tempo, precondição e conseqüência de um programa de articulação entre Política de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e Política Nacional de Saúde, com vistas à indispensável modernização do aparelho produtor de serviços de saúde" (Santos, 1999, p. 113).

A recuperação de Manguinhos tinha em mira, em primeiro lugar, a modernização da produção de vacinas por meio da transferência de tecnologias que permitissem ao governo, senão atingir a auto-suficiência, pelo menos ampliar sua capacidade de imunizar a população com recursos biológicos próprios. Havia, é claro, outras motivações por trás da iniciativa. A explosão populacional das grandes cidades, com seus imensos cinturões de miséria, e os megaprojetos de desenvolvimento implementados pelos governos militares — estradas, hidrelétricas, projetos de colonização etc. — haviam criado problemas sanitários que o Ministério da Saúde e sua principal instituição de pesquisa eram incapazes de enfrentar.

Não era um fato isolado, no governo Geisel, a recuperação de Manguinhos. Estava relacionada às diretrizes do II Plano Nacional de Desenvolvimento. Assim, a instituição ia ressurgir do limbo onde se achava por força de uma crise sanitária episódica, a meningite, e de uma política de governo que pretendia realizar investimentos em ciência e tecnologia — em transferência de tecnologia —, principalmente tendo em mira a expressão que se tornou l*eitmotiv* do governo Geisel: "crescimento econômico auto-sustentável" (ibidem, p. 112).

Da Secretaria de Planejamento da Presidência da República proveio o técnico escolhido para comandar o soerguimento da Fiocruz. Formado em Ciências Sociais e Jurídicas, Vinícius da Fonseca era um dos quadros mais qualificados do Instituto de Planejamento e Economia Aplicada (IPEA), da Seplan. Assessor especial de Reis Velloso, estava em perfeita sintonia com o pensamento tecnocrático e a noção de racionalidade administrativa e econômica imperantes no governo Geisel. Já fazia a ligação entre as áreas de planejamento e saúde na crise da meningite, mas é dele próprio a ressalva, feita em entrevista à Casa de Oswaldo Cruz: a recuperação de Manguinhos não dependeu desse fato episódico. Em sua opinião, "o Brasil nunca tinha tido uma política de ciência e tecnologia tão explícita, tão bem montada". Nos governos militares anteriores, prevalecera a exaltação do "lado exclusivamente militar da potência nacional". Vinícius da Fonseca considerava-se membro de um grupo que se achava no governo, mas pensava diferente: "isso era muito bonito para parada militar, mas precisava consolidar uma estrutura de produção interna que não se baseava apenas no aumento da capitalização. Tinha de ter domínio tecnológico"(Fonseca, entrevista, fita 5).

Paulo de Almeida Machado parece ter tido participação decisiva na inclusão da Fiocruz entre as prioridades tecnológicas do governo Geisel. Segundo Vinícius da Fonseca, se não fosse ele, a Fiocruz não teria sido contemplada, ou, pelo menos, não naquele momento. Reis Velloso, o personagem chave do governo Geisel, priorizava outras áreas: "definitivamente não era a saúde ... Ele dava prioridade aos projetos de desenvolvimento tecnológico de alto nível, coisas como energia nuclear, que era a menina dos olhos dele, áreas de ponta, metalurgia, por exemplo, mecânica avançada, energia de modo geral. Uma visão mais ou menos como a de Lênin, no início do governo da União Soviética. Indústria de base" (idem).

Nesse molde foi vazado o II Plano Brasileiro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, durante o ano de 1974, sob a coordenação da Secretaria de Planejamento. O Conselho Nacional de Pesquisas, que estava vinculado à presidência da República, e que tinha atuação relativamente fraca, foi atrelado a Velloso, que lhe deu poder de fogo muito maior. Os recursos para financiar grande parte das metas do II PBDCT, inclusive aquelas concernentes a Manguinhos, vieram do orçamento da União, de um item específico para ciência e tecnologia, através principalmente de agências como a Financiadora de Estudos e

Projetos (Finep) e o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico (BNDE).

Na proposta apresentada por Paulo de Almeida Machado ao II PBDCT, em dezembro de 1974, a recuperação da Fiocruz era considerada a mola mestra do desenvolvimento na área da saúde. O documento atribuía a decadência daquele e de outros institutos de pesquisa aos baixos salários, à má estrutura administrativa, à obsolescência da base técnica e à ausência de coordenação com as universidades. Para superar a crise, seria preciso atuar em várias frentes. No tocante ao capital humano, incrementar salários, incentivar a dedicação exclusiva e o tempo integral, atrair pesquisadores jovens. Seria preciso, também, investir na modernização das instalações e equipamentos e na flexibilização administrativa.

A reestruturação de Manguinhos requeriria, ainda, um novo programa de pesquisas que rompesse dois aspectos da dinâmica de trabalho reinante na instituição: a lógica nuclear de cientistas isolados em seus laboratórios teria de ser substituída por um programa sistêmico, com equipes multidisciplinares; a "disputa estéril entre pesquisa pura e aplicada" teria de dar lugar a um programa que privilegiasse as grandes endemias e, sobretudo, aquelas doenças que vinham se propagando nas áreas de penetração recente, como os projetos de colonização na Amazônia e em regiões de cerrado: malária, esquistossomose, doença de Chagas, leishmaniose, pênfigo foliáceo, oncocercose, febre amarela e outras arboviroses (Santos, 1999, pp. 113-4).

A política de ciência e tecnologia na área de saúde teria de fortalecer os estudos sobre a ecologia e epidemiologia dessas doenças, o controle de seus vetores e reservatórios, cuidando, também, da produção de vacinas e quimioterápicos para enfrentá-las. De acordo com Santos (idem, pp. 115-6), o plano do Ministério da Saúde atribuía à Fiocruz a responsabilidade por todos os projetos de pesquisa básica em microbiologia, zoologia e bioquímica, e por 22 dos 27 projetos de pesquisa aplicada ao desenvolvimento de vacinas, às doenças de áreas de penetração e, ainda, às micoses, doenças degenerativas e materno-infantis. Do total de recursos previstos, aproximadamente 80% proviriam do Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico gerido pela Finep.

A versão final do II PBDCT, publicada em 1976, incorporou a proposta de Almeida Machado, com algumas modificações (Ministério da Saúde/Secretaria Geral, 1976). A estreita ligação de Vinícius da Fonseca[22] com Reis Velloso facilitaria a afluência de recursos para a modernização da Fiocruz, reforçando não apenas sua inclusão na política nacional de ciência e tecnologia como a "autonomia de atos e decisões" do presidente da instituição frente ao Ministério da Saúde.

A posse ocorreu em Brasília, em 21 de agosto de 1975, e a solenidade de transmissão do cargo, em Manguinhos, no dia 26 de agosto, durante reunião do Conselho de Administração. Vinícius da Fonseca anunciou as linhas gerais do novo estatuto da Fiocruz[23] na presença dos diretores de suas unidades, e do próprio ministro da Saúde, que, dias antes, na cerimônia de Brasília, qualificara a instituição de "cadáver insepulto".

Os sinais da decadência

A nomeação de um economista para chefiá-la rompeu a tradição de se delegar seu comando a médicos-cientistas, de preferência oriundos da própria instituição. Vinícius da Fonseca ascendia apenas ao segundo escalão do governo, mas em sua posse houve nada menos que quatro ministros, os presidentes do CNPq, da Finep, do BNDES e outras autoridades. A V Conferência Nacional de Saúde, inaugurada dias depois, pela primeira vez contou com a presença de um presidente da República e serviu para propagar o novo papel que o governo reservava a Manguinhos. Fonseca fez questão de que houvesse pompa nas cerimônias de posse: "para poder me impor, porque a instituição havia caído a um ponto tal que, sem isso, não tinha como." A da Fiocruz foi "um comício, uma coisa enorme .... muita gente sem entender o que era aquilo." De fato, para o pessoal de Manguinhos, que já vivera longo tempo sob o tacão de Rocha Lagoa, aquele era apenas mais um interventor do regime militar.

> A falta de apoio era total. ... nem era indiferença, era, digamos assim, hesitação, reticência e preconceito. ... havia um grupo muito grande ligado aos cassados. ... o “Massacre de Manguinhos” foi uma coisa extremamente paroquial ... Não estou querendo dizer que os cientistas que foram cassados fossem inexpressivos. Quero dizer é que não houve repercussão, porque Manguinhos já tinha perdido sua função social. Eu quis legitimar Manguinhos de novo. Isso foi o que eu quis, e o ministro também” (Vinícius da Fonseca, entrevista, fita 7).

Antes de assumir o cargo, Fonseca visitou a instituição em companhia do diretor do IOC, Dr. Genard Nóbrega, um conterrâneo da Paraíba. “Vi o horror que era aquilo! É indescritível como pôde ter chegado àquele ponto”. Uma das primeiras coisas que Genard lhe mostrou foi o local onde se fazia o tráfico de drogas, uma casinha onde residira antigo funcionário já falecido. O terreno de cerca de 750 mil metros quadrados não era cercado. Ficava exposto à passagem dos transeuntes e às incursões de moradores da região, sobretudo da favela que se desenvolvera ao redor de um conjunto popular construído nas imediações, durante o governo de Getúlio Vargas. Muita gente, inclusive, já se instalara em terrenos da antiga fazenda de Manguinhos. Padarias de Bonsucesso retiravam lenha de lá. As ligações internas eram precárias: para ir do castelo mourisco à Escola Nacional de Saúde Pública, era preciso contornar a instituição. O capim colonião se alastrara, e em épocas de seca havia constantes incêndios. Transitar pelo *campus* se tornara arriscado: 34 roubos e assaltos foram registrados entre janeiro e setembro de 1975. “Quartos de motel” foram improvisados numa garagem abandonada, e quem os descobriu foi o próprio ministro da Saúde, que possuía um gabinete no prédio do ministério situado na outra margem da avenida Brasil (hoje conhecido como ‘Expansão’). “Ele chegou lá uma noite e me disse que foi um rebuliço, corre-corre... O hotel estava sendo utilizado, com luz vermelha e tudo”.

A Casa de Chá, o antigo biotério e outros prédios estavam em estado ruinoso. O Pavilhão Mourisco era ocupado por Genard da Nóbrega, diretor do IOC; pela biblioteca, preservada a duras penas por Maria Bustamante e um ou outro pesquisador. As demais salas estavam vazias, o que dava ao prédio — ao símbolo de Manguinhos — um aspecto de total desolação.

Interior do laboratório da Unidade Sanitária Germano Sinval na época do inventário realizado na gestão de Vinícius Fonseca dos problemas de infra-estrutura decorrentes da crise pela qual passara o Instituto Oswaldo Cruz, entre as décadas de 1950 e 1970.
COC/Fiocruz

Visita a Manguinhos do ministro da Saúde, Paulo de Almeida Machado, que, junto com o presidente da instituição, Vinícius Fonseca, percorre as instalações do *campus*, verificando o estado precário em que se encontrava a recém-criada Fiocruz. Rio de Janeiro, RJ, 17, 18 e 19 de janeiro de 1977.
COC/Fiocruz

Na Casa Amarela, que sediara a fabricação da vacina antivariólica, havia “três a quatro metros por dentro da terra só de material velho de vacina... Meu filho um dia foi lá e se cortou”. (Vinícius se havia instalado com a família num prédio próximo chamado Residência Oficial). “Foi um negócio

horrível! O menino ficou parecendo um monstro. Ficou vacinado pelo resto da vida — me disse o dr. Potsch. 'Esse daí não vai mais morrer de doença infecciosa'".

Segundo Fonseca, trabalhar em Manguinhos era algo "desprezível", porque se ganhava muito pouco. "Todos os pesquisadores, quando cheguei lá, trabalhavam quatro horas por dia. Não havia tempo integral, porque não dava. A não ser para os que tinham recursos do CNPq, mas não eram muitos, porque o CNPq também desprezava a instituição. Ela tinha chegado a esse nível tremendo de decadência, de prostração".

A princípio, naquela instituição feita de instituições descozidas, com a *cellula mater* reduzida a tamanho abandono, a figura do presidente, apesar da pompa que cercara sua investidura, era inteiramente sem sentido. Nos primeiros meses, sem ter sequer um gabinete, limitava-se a perambular pelo *campus*, muitas vezes sem ser reconhecido. "Descobri que podia arranjar umas duas ou três salas no Pavilhão Rockefeller. Tomei emprestado um ramal de telefone, não sei de quem, e comecei a estudar o que era Manguinhos".

A produção de fármacos e vacinas

Como vimos, as poucas vacinas que a Fundação Instituto Oswaldo Cruz produzia estavam sob a jurisdição de uma unidade criada em 1970, o Instituto de Produção de Medicamentos (Ipromed). No começo de 1974, era chefiado por Henrique de Azevedo Penna e possuía 291 funcionários — 179 efetivos e 112 celetistas — grande parte dos quais oriundos do DNRu. Quando transferidos para a fundação, foram enquadrados em funções que muitas vezes nada tinham a ver com o que faziam. Do total de funcionários do Ipromed, 147 exerciam atividades técnicas especializadas.

A vacina contra o herpes, feita por Estácio Monteiro, a vacina contra a gripe, de Guilherme Lacorte, a anticolérica, a antipertússis, a antidiftérica e a antitetânica eram manufaturadas por alguns poucos pesquisadores, rotineiramente, em laboratórios espalhados por diferentes prédios do antigo Instituto Oswaldo Cruz. Não constituíam propriamente uma unidade produtora de imunobiológicos. As únicas vacinas produzidas em escala 'industrial' eram a antiamarílica e a antivariólica, a primeira no Pavilhão Henrique Aragão, especialmente construído para ela, a segunda, na Casa Amarela e em salas do Pavilhão Rockefeller.

Contas Convênios do Ipromed/Fiocruz exercício 1973/74, em cruzeiros

Convênio	Recursos liberados	Empenhados até jan. 74	Saldo
CEME	9.669.464,36	8.353.138,58	1.316.325,78
Fundo Nacional de Saúde – cólera	400.000,00	254.777,25	145.222,75
Fundo Nacional de Saúde – febre amarela	250.000,00	232.505,30	17.494,70
Fundo Nacional de Saúde – varíola	208.254,00	159.526,73	48.727,27
Fundo Nacional de Saúde	138.556,00	104.038,99	34.517,01
OPAS	52.644,27	29.489,20	23.155,07
R.S.P.D.A.	11.930,00	2.000,00	9.930,00
Total	10.730.848,63	9.135.476,05	1.595.372,58

Fonte: Memorando 02/74 de 07.01.1974; 3 fls. Pasta Ipromed/Caixa Avulsos. LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Além dos convênios relativos às vacinas antiamarílica e antivariólica, a Organização Pan-Americana de Saúde celebrara recentemente outro, beneficiando a produção de vacina antirábica para uso humano e o controle de inocuidade, esterilidade e potência de vacinas produzidas em laboratórios sul-americanos.

A Central de Medicamentos também tinha acordo com a Fiocruz, envolvendo o fornecimento de medicamentos produzidos no Ipromed. A linha de quimioterápicos era muito mais diversificada do que a dos imunobiológicos, como se pode ver nas tabelas I e II. As informações aí contidas constam

de documentos fornecidos em janeiro de 1974 por Oswaldo Cruz Filho, diretor da Fundação Instituto Oswaldo Cruz, ao secretário geral do Ministério da Saúde, Aldo Villas Bôas, não só para subsidiar a elaboração do II P.N.D, como para fundamentar pedido de financiamento externo destinado à modernização de Manguinhos. Segundo Villas Bôas, estaria tramitando empréstimo de cinco milhões de dólares junto ao Banco de Paris e dos Países Baixos.

Tabela I - Relação dos produtos fornecidas à CEME a partir de 1973

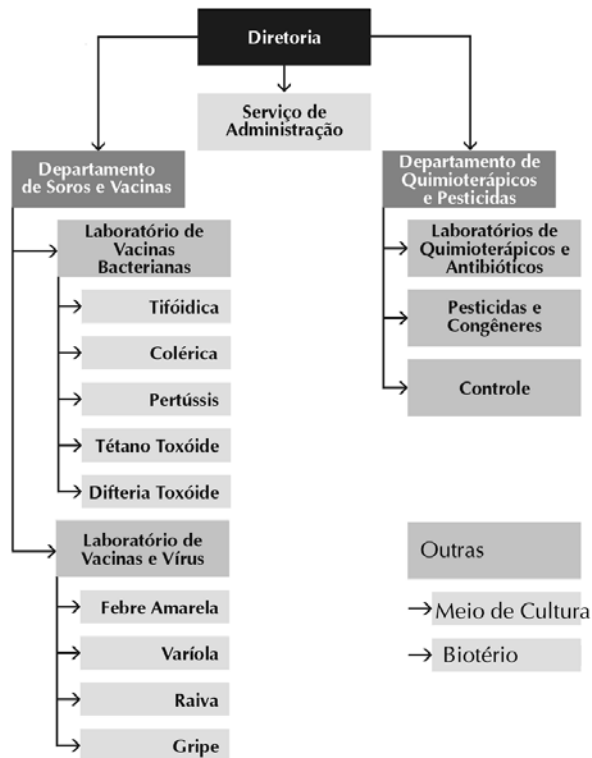
Produtos	Quantidade anual Comprimidos
Sulfona, 100 mg	48.227.085
Aspiceme adulto, 500 mg	20.145.600
Sulfaguanidina, 500 mg	11.244.000
Aspiceme infantil, 100 mg	9.628.800
Malcato Metil Ergovina, 0,125 mg	7.075.000
Furazolidona, 200 mg	5.964.000
Furzemida, 40 mg	4.483.400
Furantoína, 50 mg	3 776 200
Difenox, 2,5 mg	2.961.200
Metoclopramida, 10 mg (Nausean)	2.667.200
Reserpina, 0,25 mg	2.565.000
Imipramina, 25 mg	1.554.800
Pentobarbital, 100 mg	1.163.500
Thiabendazol, 500 mg	765.000
Pirimetamina, 25 mg	609.300
	122.830.085
	Drágeas
Glicofer, 200 mg	20.088.000
Clorpromazina, 10 mg	17.687.000
Cloranfenicol, 250 mg	11.760.000
Hioscina, 10 mg	11.181.000
Metil-Ergovina, 0,25 mg	4.376.800
Vitamina A, 50.0000 UI	1.248.500
Total	66.341.300
	Cápsulas
Tetracloretileno, 500 mg	8.160.000
	Frascos (líquido)
Xarope de Iodeto de Potássio a 2%	3.460.320
Metoclopramida, gotas	748.000
Sulfacetamida sódica, colírio a 15%	364.900
Xarope de Thiabendazol	164.880
Total	4.738.100

Fonte: Ofício circular s/nº, de 03.01.1973.
Pasta CEME/Caixa Avulsos. LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Tabela II – Preços de fármacos e vacinas produzidos pelo Ipromed/Fiocruz em 1973

Especificação	Quantidade	Preço	Embalagem
FÁRMACOS			
comprimidos/unid.		Cr$	
Anagripe	250	4,2	saco plástico
Adipato de Piperazina, 600 mg	500	15	
Filariosan (Dietilcarmabazina 50 mg c/ anti-histamínico),	1000	50	
Sulfametoxipiridazina, 50mg	500	50	
Thiabendazol	200	40	
Vitamina B1, 100 mg	500	20	
Vitamina C, 250 mg	500	18	
Hepatox (antitóxico)	200	25	
Complexo B	500	40	
Gliconato Ferroso, 200 mg	1000	18	
Vitamina A, 10.000 UI	500	10	
Tetracloretileno	500	16	frasco
Frasco ml	ml		
Xarope Piperazina (Citrato)	60	0,5	
Xarope Gliconato Ferroso	60	0,5	
Colizin colírio	15	0,25	
Xarope Tossil	60	0,5	
Bisnaga de 3,5 g			
Pomada oftálmica antibiótica	200	90	
VACINAS	DOSES		
Febre amarela	200	26	ampola
Varíola liofilizada	100 c/ diluente	12	tubos
	200	20	frasco
Diluente	50ml	2	frasco
Varíola glicerinada	2	0,25	tubo capilar
Tifóidica	6	2,5	frasco de 9 ml
	13	4	frasco de 20 ml
	33	8	frasco de 50 ml
Colérica	6	3,5	frasco de 9 ml
Pertússis	6	3	frasco de 9 ml
Pertússis diftérica	6	4,5	frasco de 9 ml
Toxóide diftérico	6	3	frasco de 9 ml
Toxóide tetânico	6	3	frasco de 9 ml
Vacina anti-rábica	10	10	frasco de 10 ml

Fonte: Memorando 02/74 de 07.01.1974; 3 fls.
Pasta Ipromed/Caixa Avulsos. LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Organograma do Instituto de Produção de Medicamentos/ IPROMED

De acordo com Vinícius da Fonseca, "o Brasil importava quantidades fabulosas de vacinas... O Brasil não fabricava nada! Eu achava que era importante a gente ter uma unidade de vacinas, a partir daquilo que a gente sabia fazer melhor do que os outros, que era vacina de febre amarela" (Fonseca, entrevista, fita 8). De fato, com a desativação progressiva da antivariólica, o Laboratório de Febre Amarela era o único que tinha produção suficiente para atender às necessidades do Ministério da Saúde, honrar o compromisso com a OPAS e ainda exportar para a África e a Europa. Esse laboratório passou a ser o núcleo da unidade de produção imaginada por Fonseca, "mas esse núcleo se baseava num processo produtivo antiquado, e o objetivo maior não era produzir febre amarela, era sair para outros tipos de vacina" (idem, fita 7).

Seu plano era aproveitar a crise da meningite para arregimentar os recursos e aliados necessários à implantação de um núcleo de produção baseado em tecnologia mais moderna. Sérgio Gil Marques dos Santos mostra que, antes mesmo de sua posse como presidente da Fiocruz, apresentou ao ministro da Saúde, em 10 de julho de 1975, em papel timbrado da Seplan, os termos de um acordo de cooperação com o Instituto Mérieux visando à instalação em Manguinhos de uma Unidade Piloto de Vacina Antimeningocócica, que começaria produzindo trezentas mil doses. Os franceses comprometiam-se a formar pessoal para assumir a operação da unidade; posteriormente, seria montada uma unidade industrial moderna para o processamento de outros produtos biológicos, inclusive o fracionamento de sangue. Seria constituída como empresa de capital misto, convertendo-se os equipamentos já doados ou adquiridos em capital acionário da Fiocruz. Sua participação no empreendimento seria assegurada por recursos financeiros da ordem de dez milhões de cruzeiros, já aprovados pela Seplan.[24]

O dinheiro ganho com a gigantesca encomenda feita pelo Brasil foi apenas um dos argumentos usados pelo presidente da Fiocruz para convencer Charles Mérieux a doar ao país o necessário para que obtivesse auto-suficiência na produção da antimeningocócica, e o domínio de uma tecnologia de fermentação que poderia servir à produção de outras vacinas bacterianas. (A tecnologia era moderna, mas os equipamentos eram muito inferiores àqueles que instalou em Marcy-l'Étoile para produzir as vacinas antimeningocócicas encomendadas pelo Brasil). O "velho" Mérieux encontrava-se, então, à frente da Fundação Marcel Mérieux. Segundo Fonseca, era "um homem de pensamento idealista, um visionário", que idolatrava o pai, fundador da empresa e ex-integrante do Instituto Pasteur. De fato, na autobiografia de Charles Mérieux alternam-se

continuamente três motivos: a exaltação à iniciativa e ao espírito empreendedor do cientista-empresário, que enfrenta as adversidades com ousadia e inovação; a valorização do caráter familiar e localista da empresa, que passa de pai para filho, e que tira sua força não apenas do sangue como da terra — mais a província (Lyon) do que o país (França); e ainda, a elegia ao caráter humanitário, generoso, intrinsecamente contrário ao espírito de propriedade e lucro, da ciência de Pasteur, entre cujos apóstolos figurava o pai.

Os planos de Fonseca foram favorecidos por essa componente subjetiva, e também pelo fato de ser o Brasil um aliado importante para os planos de Charles Mérieux. Suas tentativas de fincar pé na América Latina, enfrentando a supremacia norte-americana, tinham começado nos anos 1950, quando iniciara a exportação de vacina contra a febre aftosa para a Colômbia. Mérieux via o Brasil como país economicamente dominado pelos Estados Unidos, mas também como "área que poderia conquistar cientificamente, conquistar intelectualmente" (idem, fita 10).

A sagacidade empresarial, o antiamericanismo e a concepção idealista de ajuda ao Terceiro Mundo o levaram a fundar, na França, um Instituto da Infância, do qual o presidente da Fiocruz participaria, ao lado de representantes do Irã, do Canadá francês e de outros países francófonos: "Queria formar um grupo capaz de enfrentar — um pouco quixotesco! — as grandes multinacionais de vacina" (idem, fita 9).

Os projetos de Mérieux e Fonseca só fazem sentido à luz de processos de natureza mais global, que ocorriam no âmbito da biotecnologia. Tais mudanças tiveram grande impacto sobre as estratégias e formas de organização das empresas e instituições públicas do setor químico, farmacêutico e biológico, e sobre as políticas de prevenção de doenças adotadas pelos Estados nacionais e pelas agências internacionais de saúde (ver a esse respeito Gadelha, 1990).

O Instituto Pasteur de Paris, que servira de modelo a Oswaldo Cruz para organizar Manguinhos, no início do século, também buscava parcerias com a indústria privada. Lá, o modelo endógeno e artesanal de produção de imunobiológicos se esgotara em fins da década de 1960. Realizaram-se, então, investimentos em equipamentos e instalações mais modernas, o que permitiu elevar a produção e comercialização de seus produtos. Em 1971, os dirigentes da instituição, que vinham sendo pressionados pelo Estado francês a incrementar sua escala de operações, optaram pela criação de uma sociedade anônima — o Instituto Pasteur Produção (IPP), que entrou em funcionamento no começo de 1973. As relações entre os Institutos Pasteur e Pasteur Produção passaram a ser regidas por um contrato que estabelecia o pagamento, ao primeiro, de 8% do volume de negócios, por conta da utilização da marca "Pasteur" e pela licença de uso de tecnologias; além de um percentual, revisto anualmente, destinado às atividades de pesquisa, sob a forma de instalações e equipamentos.

Os negócios aumentaram, o capital elevou-se, mas "os freqüentes dispêndios do instituto — mesmo levando-se em conta a eventual contribuição do Estado — e o registro de prejuízos financeiros significativos nos primeiros anos de funcionamento e, principalmente, a necessária ampliação dos padrões de competitividade para garantir a penetração no mercado internacional motivaram a decisão de se estabelecerem associações com outros empreendimentos industriais de maior porte" (Santos, 1999, p. 67).

Em fins de 1976, foi consumada a associação com a Sanofi, subsidiária farmacêutica da Elf-Aquitaine, empresa estatal francesa do setor petroquímico. As negociações envolveram, inclusive, o desmembramento do Instituto Pasteur Produção em dois segmentos: um, relativo a vacinas e o outro, a reagentes de diagnóstico, já que havia diferenças operacionais e de mercado entre ambos. Em 1985, o primeiro associou-se ao Instituto Mérieux. Criaram-se, então, duas empresas: a Pasteur Vaccins, cujo capital era repartido entre o Instituto Mérieux (51%), o Instituto Pasteur (45%) e o Instituto Pasteur de Lille (4%); e a Diagnostic Pasteur, composta por Sanofi (51%), Instituto Pasteur (45%) e Instituto Pasteur de Lille (4%).[25] Para Carlos Gadelha, este é o caso mais marcante de um processo mais geral de adequação das instituições de pesquisa "aos paradigmas advindos do desenvolvimento das novas biotecnologias" (Gadelha, jul. 1999, p. 168).

O fermento agia também no âmbito dos laboratórios privados, e na época em que se associou ao Instituto Pasteur e à Fundação Oswaldo Cruz, Mérieux não era apenas Mérieux. Em 1967, vendera 51% de suas ações à Rhône-Poulenc, uma das mais poderosas indústrias francesas do ramo químico e farmacêutico — que, como outras empresas farmacêuticas, começara a se aproximar da biotecnologia através do estreitamento de relações com institutos de pesquisa. Seu parque industrial compreendia, então, duas unidades próximas: a fábrica de vacinas situada em Marcy-l'Étoile, com mais de setecentos trabalhadores, e o Institut Français de la Fièvre Aphteuse (I.F.F.A.), na vizinha Lyon.

Primeiro produtor mundial dessa vacina veterinária, e também primeiro laboratório a empreender a cultura de vírus em escala industrial, o I.F.F.A. produzia somente para o mercado francês vinte milhões de doses, abastecendo-se em vinte matadouros europeus da matéria-prima utilizada na fabricação da vacina: quatrocentas mil línguas de boi, que representavam 12 toneladas de tecidos vivos, os quais requeriam quatrocentos mil litros de meio de cultura. A febre aftosa e outras vacinas veterinárias perfaziam 19% das vendas do grupo. A pólio e as vacinas para a infância, as gamaglobulinas e os soros terapêuticos (tétano, coqueluche etc.), fabricados em Marcy-l'Étoile, correspondiam a 35% e 33%, respectivamente (Mérieux, 1988, p. 148).[26]

Ao fechar o negócio com a Rhône-Poulenc, Charles Mérieux, então com sessenta anos de idade, transferiu a presidência do instituto ao filho, Alain Mérieux, e criou a Fundação Marcel Mérieux, para realizar os grandes projetos com que sonhava. Por exemplo, uma universidade internacional de medicina preventiva, onde fossem ensinadas a epidemiologia e matérias como 'hospitologia' e 'vacinologia'. Queria transformar a região do Ródano-Alpes numa pequena Dinamarca da medicina preventiva, "conservando sua independência dos países do Leste e dos países anglo-saxãos"(ibidem, 1988, p.150).

Em 9 de outubro 1975, dois meses após a sua posse, Vinícius da Fonseca firmou com Charles um "contrato de doação de equipamentos e prestação gratuita de assistência técnica" entre as Fundações Mérieux e Oswaldo Cruz, visando à instalação da unidade piloto de vacinas antimeningocócicas bivalentes. A unidade poderia produzir outras vacinas bacterianas, incluindo o contrato a formação de pessoal para cuidar da fabricação dessas vacinas e do controle de sua qualidade.

Inauguração da usina piloto para a fabricação da vacina contra a meningite na Fundação Oswaldo Cruz, com a presença de Charles Mérieux e membros da equipe de Bio-Manguinhos ao lado da máquina de fermentação.
Rio de Janeiro, RJ, 14 de junho de 1976.
Coleção Rui Porto

Era a primeira vez que uma instituição estrangeira doava ao governo brasileiro uma unidade industrial completa, "gratuitamente". Esta não era, porém, a primeira unidade industrial do grupo francês no Brasil. Já existia em Paulínia, interior de São Paulo, o Instituto Veterinário Rhodia-Mérieux, uma enorme fábrica vinculada à Rhône-Poulenc, onde se produzia a vacina contra a febre aftosa e outros imunizantes de uso veterinário.

A usina piloto que ia ser implantada em Manguinhos constituiria um degrau para se alcançar um "conjunto industrial definitivo para a fabricação de vacinas e fracionamento de sangue", comprometendo-se a Fiocruz a providenciar com a

Seplan estudo de viabilidade e projeto de uma sociedade de economia mista em que teria o capital majoritário, e Mérieux, o minoritário. Os dez milhões de cruzeiros mencionados por Fonseca no documento de agosto de 1975 figuravam como contrapartida nacional, oriunda de um Fundo para o Desenvolvimento da Produção de Imunizantes.

A usina piloto foi inaugurada em junho de 1976, com a presença de Mérieux e de autoridades brasileiras, inclusive o presidente Ernesto Geisel, que visitava a Fundação Oswaldo Cruz pela segunda vez.

Inauguração da Usina Piloto de Meningite em 14 de junho de 1976. Da esquerda para a direita: o chefe da Casa Civil, general Hugo de Abreu, o governador do estado do Rio de Janeiro, Faria Lima, o presidente Ernesto Geisel, o ministro da Saúde, Paulo de Almeida Machado, o ministro-chefe da Secretaria de Planejamento da Presidência da República, João Paulo dos Reis Velloso, e Charles Mérieux.
Filme Brasil Hoje nº 157/Arquivo Nacional

Inauguração da usina piloto para a fabricação da vacina antimeningocócica pelo presidente da República, Ernesto Geisel, com a presença de Charles Mérieux no começo da revitalização da Fiocruz. Resultado de um acordo de cooperação entre o governo brasileiro e o Instituto Mérieux, a usina piloto facultaria ao país a auto-suficiência na produção dessa vacina e o domínio de uma tecnologia de fermentação que serviria à produção de outras vacinas bacterianas. Segundo o ministro da Saúde, Paulo de Almeida Machado, representava um salto de cem anos na tecnologia de vacinas. Comparar o porte e a sofisticação desse fermentador com os que Mérieux instalou na França para produzir as vacinas encomendadas pelo Brasil (Foto página 327)
Rio de Janeiro, RJ, 14 de julho de 1976.
Filme Brasil Hoje nº 157/Arquivo Nacional

Durante aquele ano tinha começado, de fato, a reestruturação da Fiocruz. Em abril, fora promulgado o novo estatuto, integrando-a ao Sistema Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, como instituição de "pesquisa, capacitação de recursos humanos, desenvolvimento de tecnologias de produção e elaboração de produtos profiláticos e terapêuticos, planejamento em saúde e atividades laboratoriais especializadas (decreto nº 77.481). A regulamentação, aprovada em 4 de maio, criara uma estrutura organizacional nova, na qual o Ipromed dava lugar a Bio-Manguinhos e a Far-Manguinhos.

Na área químico-farmacêutica, sob a jurisdição desta última, o plano era fabricar medicamentos de interesse para a saúde pública mas não atraentes para a indústria privada, introduzindo-se segmentos novos de produção, como o das sínteses orgânicas. A intenção manifestada nos documentos inaugurais da reestruturação da Fiocruz era estabelecer *joint-ventures* com empresas nacionais do setor farmacêutico e implantar,

Visita do presidente da República, Ernesto Geisel, ao *campus* de Manguinhos, em cerimônia comemorativa do programa de recuperação da Fiocruz, em 02.12.1977, ocasião em que foi inaugurado o Centro de Microscopia Eletrônica. A partir de convênio firmado com o Instituto de Medicina Tropical de Hamburgo, Alemanha, foi doado um microscópio eletrônico ao Departamento de Parasitologia, para auxiliar nos estudos da doença de Chagas. Vieram dois técnicos alemães para trabalhar durante dois anos nas pesquisas desenvolvidas pela Fiocruz. Foram inaugurados na mesma data os prédios Adolfo Lutz, Gomes de Faria e Carlos Chagas, recentemente restaurados dentro do programa prioritário de recuperação da Fiocruz. Presentes à cerimômia, Vinícius Fonseca, presidente da Fiocruz, o ministro da Saúde, Paulo de Almeida Machado, o governador do estado do Rio de Janeiro, Faria Lima, entre outras autoridades.
Coc/Fiocruz

tanto em Bio-Manguinhos como em Far-Manguinhos, centros de pesquisa tecnológica, neste último caso, voltados para o desenvolvimento de medicamentos usando a fauna e flora nativas.

Segundo Marques dos Santos (1999, pp.135-6), "toda a estrutura produtiva da Fiocruz estava sendo concebida tendo em vista sua conversão em empresa pública, para posterior associação com laboratórios privados nacionais ou estrangeiros". A divisão das unidades de medicamentos e vacinas — à semelhança do que ocorrera com o Instituto Pasteur — foi feita para facilitar a negociação com os laboratórios de cada área. Negociações chegaram a ser entabuladas com o Laboratório Tostes, visando à produção de algumas linhas de medicamentos.

A Usina Piloto de Vacina Antimeningocócica representou o primeiro salto de qualidade no desempenho da Fiocruz como produtora de imunizantes.[27] "A idéia era transformar aquilo em uma unidade de aprendizagem de novas tecnologias, manter uma pequena produção do que fosse necessário para prevenir a meningite e partir para outros tipos de vacina" (Fonseca, fita 10). Os equipamentos e, sobretudo, o *know-how* adquiridos viabilizariam esse passo, ao menos na área das vacinas bacterianas.

Com relação às virais, a questão era mais complicada. Mérieux julgava conveniente operar em Paulínia. A modernização da produção nesta vertente requeria o fortalecimento da virologia, uma área de pesquisa que não chegara a se constituir adequadamente em Manguinhos, já que suas linhas de pesquisa sempre estiveram orientadas muito mais para as doenças parasitárias. O presidente da Fiocruz propôs a Hermann Schatzmayr, o único com formação consistente na área, que assumisse a direção de Bio-Manguinhos e implantasse a vacina contra o sarampo e, em seguida, outras vacinas virais.

Schatzmayr, que já trabalhara na produção da antivariólica em ovos embrionados, assumiu em 16 de junho de 1976 a chefia de uma coordenação especial, incumbida de planejar a organização de Bio-Manguinhos, mas não quis permanecer à frente da nova unidade. Sugeriu o nome de Akira Homma,

veterinário brasileiro que trabalhava numa divisão da Bayer, na Alemanha. No final de 1976, este assumiu a direção de Bio-Manguinhos (Santos, 1999, p. 149).

A instalação da unidade prolongou-se até 1977. Em outubro daquele ano, ainda no âmbito da cooperação francesa, foi criado o Centro de Virologia Médica, vinculado ao Instituto Oswaldo Cruz. Além de desenvolver um programa prioritário de pesquisa voltado para as doenças virais, o centro deveria funcionar como laboratório de referência para diagnóstico dessa classe de doenças, como suporte de um curso de pós-graduação em virologia médica e, ainda, como criador de *know-how* para o desenvolvimento de imunizantes e *kits* para diagnóstico.[28] Através de convênio firmado em 31 de novembro de 1977, a Fundação Mérieux ofereceu estágios em outros países, duzentos mil dólares para a aquisição de equipamentos e o pagamento de salário a um especialista contratado no exterior. Com esses recursos, Schatzmayr, o diretor do centro, trouxe um virologista brasileiro que há muito tempo trabalhava em Londres, Gelli Pereira, e a mulher, virologista também.

Vinícius da Fonseca atribui a generosidade do parceiro francês ao interesse em que houvesse "dentro da Fundação Oswaldo Cruz, ou seja, no Brasil, um núcleo com o nome dele, com a tecnologia dele, que fixasse a imagem Mérieux na América do Sul". E, de fato, os documentos mostram que o investimento na Fiocruz era parte de um plano mais ambicioso de expansão das atividades produtivas no Brasil, com a sócia Rhône-Poulenc, e de alargamento, no continente, do mercado para as vacinas francesas ou, até mesmo, franco-brasileiras, tanto as veterinárias como as humanas.

Em 31 de agosto de 1976, recém-inaugurada a usina piloto, Fonseca e Mérieux elaboraram a proposta de uma empresa franco-brasileira de vacinas, que teria como presidente e vice-presidente os diretores das fundações Oswaldo Cruz e Mérieux. O capital de dez milhões de dólares seria majoritariamente nacional, participando a Fiocruz com 59%, as agências brasileiras de fomento (CNPq, Finep, BNDE, FSESP etc.) com 1% e Mérieux, com os restantes 40%. A empresa fabricaria vacinas e plasma para atender às "encomendas globais" do governo brasileiro e de países da ALALC (Santos, 1999, p. 149).

Gelli Pereira, virologista, no laboratório do quinto andar do Pavilhão Rocha Lima. Década de 1980.
Coc/Fiocruz

A produção da vacina contra a meningite ia bem, e se poderia passar às de difteria e coqueluche, bastando para isso instalar novos fermentadores na Fiocruz. Para iniciar a produção da antitetânica, seria preciso encontrar lugar adequado para um fermentador de grande porte. O centro piloto de plasma seria alojado num espaço complementar ao Pavilhão Rockefeller.

"Discutimos muito quais seriam as prioritárias" — relembra Vinícius da Fonseca. "Para o Ministério da Saúde, a prioridade era sarampo", o que convinha a Mérieux: havia dois ou três tipos de vacina contra o sarampo, e ele queria que o governo brasileiro adotasse a que fabricava. Tinha em mira, também, a

exportação para o Brasil e outros países da América do Sul da vacina contra a poliomielite desenvolvida no Instituto Mérieux, usando a técnica de Salk, o que implicava em desalojar Sabin, que tinha total domínio sobre o mercado brasileiro.

Visita de Albert Sabin à Fundação Oswaldo Cruz. Da esquerda para a direita: Armir Nobrega, Guilardo Martins Alves, Albert Sabin, Aloysio de Salles Fonseca, Herman Schatzmayr, Akira Homma. Rio de Janeiro, RJ, entre 1979 e 1984.
Coc/Fiocruz

As negociações entre as Fundações Oswaldo Cruz e Mérieux se entrecruzaram, por algum tempo, com as negociações deste com o Instituto Pasteur. Seu diretor, François Gros, veio à Fiocruz em fins de 1977 para retomar conversações entabuladas por ocasião da visita à França, no começo daquele ano, de Vinícius da Fonseca. Estivera com Gros e com Hardy, o diretor do Instituto Pasteur Produção S. A., que teriam manifestado vivo interesse na produção de vacinas e outros produtos através de entidade mista, sob controle acionário brasileiro e com a participação de Mérieux. A empresa franco-brasileira que vinha sendo projetada passou a se chamar Groupe d'Action Cruz — Mérieux — Pasteur pour la Production de Vaccins au Brésil. Em carta ao ministro Paulo de Almeida Machado,[29] Mérieux propôs que o grupo produzisse a vacina contra o sarampo a partir de vírus congelado da cepa Schwarz, importado da França, e uma tetravacina combinando difteria, tétano, coqueluche e poliomielite. O Brasil deixaria, então, de usar a vacina Sabin, bivalente, recomendada pela OMS, e adotaria a Salk, feita com vírus inativado, que Mérieux julgava melhor adaptada às condições de clima e nutrição dos brasileiros.

Em 1978, intensificaram-se as negociações visando à transferência de tecnologia para a produção da vacina contra o sarampo. Em maio, Reis Velloso encaminhou a Geisel pedido de CR$ 16.700.000,00 para custear a instalação dos processos de formulação, envasamento, liofilização e controle de qualidade da vacina. Foi aprovado no mesmo dia pelo presidente. O acordo previa o fornecimento de concentrado viral (o chamado *bulk*) em volume suficiente para que Manguinhos produzisse cinco milhões de doses, o que significaria uma economia de divisas de quinhentos mil dólares por ano. O programa de assistência técnica e de treinamento de pessoal (que chegou a acontecer) tornaria a Fiocruz apta a dominar quase todo o ciclo de produção da vacina em, no máximo, dois anos.[30] Em 19 de agosto de 1978, foi firmada "carta-contrato" entre a Fiocruz e o Instituto Mérieux, envolvendo o fornecimento, por este, de 1.500 litros de suspensão viral da vacina contra o sarampo. O pagamento ao Instituto Rhodia-Mérieux seria feito em cruzeiros; no Brasil, portanto, sem remessa de fundos ao exterior, por preço equivalente a 5.280 francos o litro (conforme o câmbio do dia). O contrato previa, ainda, o gasto de 50.500 francos com a aquisição dos equipamentos necessários à fabricação da vacina, pagáveis igualmente em cruzeiros.

Apesar de a operação ter sido autorizada pelo ministro da Saúde e pelo presidente da República, a Consultoria Jurídica do Ministério emitiu parecer contrário, obrigando Vinícius da Fonseca a firmar nova versão em 11 de outubro, que contem-

plava apenas os primeiros 650 litros de preparado viral, ficando os demais à mercê de termos aditivos. Um seria firmado em 19 de novembro de 1979. Nova carta-contrato, de aquisição de mais 4.800 litros, seria assinada em 10 de junho de 1980, seguindo-se outra referente a 1.500 litros, em 6 de abril de 1981.

Carlos Médicis Morel, médico e doutor em Ciências Naturais (Biofísica), transferiu-se para a Fiocruz em 1978 e implantou na instituição o Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, que dirigiu por muitos anos. Foi diretor do IOC, vice-presidente de Pesquisa e, de 1993 a 1997, exerceu a presidência da Fiocruz. 1987.
Vídeo Vacinas/VídeoSaúde/Fiocruz

Em fins de 1978, paralelamente à implementação desses contratos, foi elaborado o anteprojeto da Unidade Industrial de Produção de Vacinas e Reativos para Diagnóstico, e do Laboratório de Desenvolvimento de Produção de Reativos para Diagnóstico, tendo em mira o início da produção da vacina contra o sarampo, o aumento da produção da antimeningocócica, a melhoria da produção da vacina contra a febre amarela, a introdução de novas técnicas fermentativas aplicáveis às vacinas contra o cólera e a febre tifóide, e a produção de vacinas virais, inclusive contra a poliomielite.

Mais uma vez, imaginou-se que essas unidades seriam o embrião de uma empresa privada, a Bio-Manguinhos S. A., de capital misto integralizado pela Fiocruz, pelo BNDE-FIBASA e, possivelmente, o grupo Pasteur-Mérieux.[31] Mas a idéia permaneceu no papel. O malogro se deveu a uma complexa conjunção de fatores. O presidente da Fiocruz contava com o apoio de Reis Velloso, obtendo por intermédio deste o respaldo do BNDE. Segundo Fonseca, o ministro Almeida Machado também era favorável à idéia. O grupo de Paulínia daria o apoio tecnológico. Manguinhos seria a base de operações, inclusive — a julgar pelo depoimento de Fonseca — para "uma parte da produção de vacinas veterinárias". Mas no decorrer de 1978, as negociações começaram a ratear. "O Mérieux estava de acordo, mas o mais importante não era ele, era a Rhône Poulenc." Esta e, por conseqüência, o pessoal de Paulínia recuaram, por motivos que Fonseca não explica muito bem. A preocupação com a mudança de governo em 1979 parece ter sido importante, mas além disso houve divergências com relação ao controle da empresa. A discussão sobre como ela iria funcionar e quem a presidiria foi complicada: "a fundação teria o controle, e eles não deixaram. Depois eu abdiquei do controle total e aceitei que tivéssemos 30%, mas não tinha dinheiro para bancar 30%. Acho que avaliamos demais nosso prestígio. Blefei nesse particular, e eles recusaram. Joguei pôquer, porque achava que tinha alguns trunfos muito bons". Um desses trunfos era o Instituto Pasteur: "era muito importante nesse negócio, porque estava namorando com a Rhône Poulenc para fazer a junção com Mérieux, que acabou fazendo" (Fonseca, fita 9).

A empresa que Fonseca e os franceses arquitetavam iria, aos poucos, absorver, ou senão interligar, outros produtores nacionais de vacinas. "Manguinhos ia ser o coordenador da *holding*" (idem). Essa idéia — que Sérgio Gil Marques dos Santos considera, com razão, como o embrião do futuro Programa Nacional de Auto-Suficiência em Imunobiológicos — foi proposta inicialmente por Charles Mérieux, em dezembro de 1975. Em documento enviado ao ministro da Saúde e ao presidente da Fiocruz,[32] sugeriu uma "federação de laboratórios produtores," para contornar as dificuldades que então se

apresentavam tanto na associação Pasteur — Mérieux como na Mérieux — Fiocruz. Esta poderia se associar ao Instituto Vital Brazil, para ampliar a produção da antimeningocócica e outras vacinas em prazo mais curto. A Biolab, empresa privada que se instalava no Rio, participaria do empreendimento. Em São Paulo, Manguinhos se aliaria ao Butantã e à Brasvacin, que projetava uma planta industrial em Campinas, nas proximidades do Instituto Veterinário Rhodia-Mérieux. A Brasvacin (Laboratório Brasileiro de Vacinas S/A) era uma empresa de capital misto, que estava sendo criada pelos governos federal e paulista e uma empresa pública canadense, a Connaught Laboratories. Foi legalmente constituída em 1976, mas a fábrica de vacinas humanas e veterinárias, cristais de insulina e plasma humano não chegou a ser implantada, extinguindo-se a empresa em 1980.[33]

Segundo Mérieux, a federação de produtores brasileiros se ligaria àquela que se achava em formação na França, Canadá e Irã, e que iria, de fato, dar origem, no final de 1977, à Union Internationale pour la Promotion de la Médecine Preventive, integrando os institutos Pasteur e Mérieux, o Centre International de l'Enfance, dois organismos canadenses, Universidade de Montréal e Instituto Armand Frappier, e a Fundação Iraniana de Medicina Social.

Num programa de televisão de que o presidente da Fiocruz participou, perguntaram-lhe se estava pretendendo criar a “Biobrás”, segundo o modelo das outras estatais que os governos militares vinham semeando. Ao expor suas idéias para o futuro da instituição, às vésperas de deixá-la, Fonseca reiterou sua convicção de que a sociedade anônima Bio-Manguinhos S. A., “que sucederia .... a unidade técnica do mesmo nome”, era a melhor forma de tornar a Fiocruz “cada vez mais autônoma do ponto de vista econômico-financeiro”. Bio-Manguinhos não chegou a se transformar em empresa de capital misto, por força de outros fatores além daqueles mencionados acima.Vinícius da Fonseca (fita 10) refere-se aos concorrentes internacionais, que teriam começado a se mobilizar. Cita especificamente Sabin, que era casado com uma brasileira, e que contaria com forte *lobby* local contra a vacina do adversário Salk, produzida por Mérieux. Outros fatores que pesaram foram a oposição de funcionários no Ministério da Saúde, que não viam com bons olhos tamanha autonomia de Bio-Manguinhos; a hostilidade de correntes nacionalistas, inclusive dentro do governo, que não aceitavam a parceria com o capital estrangeiro; e a oposição, na própria Fiocruz, de cientistas que julgavam exagerada a ênfase nas vacinas em comparação com a importância atribuída a áreas tradicionais de pesquisa, que Vinícius da Fonseca efetivamente deixou no limbo.

Acordo com o Japão: a vacina contra o sarampo

Em março de 1979, teve início o governo do general João Batista Figueiredo (1979-84), que iria se caracterizar pela combinação de crise econômica crônica, desagregação do regime autoritário e intensificação da abertura política iniciada por Geisel, em cujo governo vieram se adensando os sinais de esgotamento do ciclo de prosperidade que ficara conhecido como “milagre econômico”. Em agosto, Delfim Netto substituiu Mario Henrique Simonsen na pasta do Planejamento, ainda prestigiado por ter sido o autor desse “milagre”. Porém, a situação havia mudado nos planos interno e externo. As taxas de juros internacionais continuaram subindo, comprometendo a obtenção de novos empréstimos. A experiência de crescimento com controle da inflação durou pouco. A expansão da moeda foi limitada; cortaram-se os investimentos nas empresas estatais, as taxas de juros internos subiram, paralisando os investimentos privados. O retorno de Delfim Netto ao comando da política econômica combinado à elevação dos preços do petróleo e à política recessiva iria transformar os anos 1980 na chamada “década perdida”. Foram lançados o III PND e o III Plano Básico de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PBDCT), mas os resultados não se compararam àqueles obtidos durante o governo Geisel. Segundo Boris Fausto (1999, p. 502),

> pela primeira vez desde 1947, quando os indicadores do PIB começaram a ser estabelecidos, o resultado em 1981 foi negativo,

> assinalando queda de 3,1%. Nos três anos seguintes, o PIB teve um declínio médio de 1,6%. Os setores mais atingidos foram as indústrias de bens de consumo durável, como por exemplo, os eletrodomésticos, e de bens de capital, concentradas nas áreas mais urbanizadas do país. O desemprego nestas áreas tornou-se um problema sério. Calcula-se que o declínio da renda foi mais grave do que o ocorrido nos anos seguintes à crise de 1929.

A pasta da Saúde foi chefiada nesse período por Waldir Mendes Arcoverde, ex-presidente do Instituto Nacional da Previdência Social (INPS), em seguida à curta gestão de Mário Augusto de Castro Lima. Médico sanitarista, com passagem pela Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul, Arcoverde anunciou em sua posse que pretendia interiorizar as ações básicas de saúde e ampliar as redes de saneamento básico e o programa nacional de imunizações.

Quando Figueiredo assumiu a presidência da República, Vinícius da Fonseca deixou a Fiocruz. Seu sucessor, Guilardo Martins Alves, vice-presidente de Recursos Humanos, procurou manter e ampliar o programa de reestruturação física e de repovoamento intelectual iniciado em 1975. A recuperação técnica e científica como também a maior organicidade administrativa traduziram-se, nessa gestão, em aumento expressivo do número de entidades nacionais e estrangeiras interessadas em programas conjuntos com a Fiocruz nas áreas de pesquisa, capacitação de recursos humanos e desenvolvimento tecnológico.[34]

Guilardo Alves, que já trabalhara na Organização dos Estados Americanos (OEA), conseguiu ampliar as alianças da Fiocruz entre as agências internacionais e elevou seu orçamento graças à rede de apoios no Congresso Nacional. O Brasil voltou a ser membro da Organização Mundial de Saúde, graças à doação de vinte mil dólares pagos pela Fiocruz (*Informativo Fiocruz*, ano IV, nº 46, dez. 1981).

> Tudo começou em Genebra, numa Assembléia Geral da OMS, em 1980. Fui convidado, mas quando começou a reunião, pedi a palavra e o secretário me disse: 'Ah, doutor, não vai ser possível falar, porque o Brasil hoje não é membro da OMS'. O país interrompera sua contribuição; cortara as relações com a OMS. Voltei com a missão de reintroduzi-lo, porque só assim podíamos ter voz e voto e ajuda para pesquisa. Fui ao ministro da Saúde, que era o Arcoverde e ... ele disse: 'nós não temos esse recurso ... vá ao Itamaraty'. Resultado: fiz uns apertos aqui no orçamento da fundação e consegui os vinte mil dólares. Na assembléia seguinte, que era anual, já fui disposto a falar grosso. (Guilardo Alves, entrevista, 29.03.2001).

Começou então a ser negociada a entrada do Brasil no programa Tropical Disease Research da OMS, através de pesquisas realizadas no IOC por Carlos Médicis Morel. Guilardo Alves implantou também o Departamento de Imunologia, orçado em quinhentos mil dólares, integralmente doados pela OMS. Para dirigi-lo, foi convidado Bernardo Castro Galvão, que fazia doutorado em Genebra.

A autonomia na produção da vacina contra o sarampo continuou a ser uma prioridade na administração de Guilardo Martins Alves. A intenção de Bio-Manguinhos era dominar a tecnologia de todo o ciclo de produção. A tentativa de fazê-lo com a ajuda de Mérieux fracassou em virtude, principalmente, de sua resistência em transferir toda a tecnologia. Interessava-lhe a venda do concentrado viral para ser liofilizado e envasado em Bio-Manguinhos. A rede de alianças assumiria, então, outro desenho, envolvendo o Ministério das Minas e Energia, o interesse dos japoneses pelos recursos minerais brasileiros e, *last but not least*, a presença de um nissei, Akira Homma, à frente de Bio-Manguinhos e, em seguida, do Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos, no Ministério da Saúde.

Em 1979, enquanto ainda transcorriam as negociações com os franceses, Homma começou a buscar novos parceiros. Escreveu para Shunjo Chiba, um virologista que havia conhecido durante o pós-doutorado em Houston, Texas, em 1969-71, e por intermédio dele chegou a Konosuke Fukai, do Instituto de Pesquisas Microbianas da Universidade de Osaka, o conhecido Biken. Outro professor dessa universidade, Akira Igarashai, especialista em virologia de insetos, estava chegando ao Brasil, e foi incumbido de fazer o reconhecimento do terreno, ver o que era a Fundação Oswaldo Cruz. Seu relatório foi favorável, e então Fukai concordou em vir à frente de uma

equipe, para discutir a cooperação técnica entre as duas instituições.[35] Os entendimentos foram facilitados pela existência de um acordo de cooperação entre Brasil e Japão, celebrado no governo Geisel pelo ministro das Minas e Energia, Shigeaki Ueki, envolvendo a exploração e exportação das imensas jazidas de ferro e outros minérios em Carajás, no norte do Pará. Embora o titular daquela pasta (Cesar Cals, no governo Figueiredo) não tenha estabelecido nenhum contato com a Fiocruz, o Itamaraty ajudou a obter concessões do governo japonês, que beneficiaram Bio-Manguinhos. O acordo com o Japão foi firmado em 1980 e se prolongou até 1984. O governo japonês investiu cerca de cinco milhões de dólares, forneceu os equipamentos e treinou aproximadamente trinta tecnologistas de Bio-Manguinhos. "Foi um convênio de cooperação de pai para filho", explica a dra. Maria da Luz Fernandes Leal, uma dentre estes tecnologistas, atual vice-diretora da unidade. "Eles não venderam a tecnologia. Nós a ganhamos junto com a cepa do vírus vacinal" (entrevista, 04.02.2001, fita 1, lado A). Akira Homma confirma: "Os brasileiros tiveram realmente acesso à tecnologia, etapa por etapa, tudo de ponta. Aliás, nós tivemos aqui equipamentos superiores aos que existiam lá. As instalações deles estavam operando há anos e as nossas eram novas em folha. Eles forneceram equipamentos modernos, linhas automáticas de lavagem, esterilização e envase, equipamento de liofilização de porte industrial" (entrevista, 05.03.2001, fita 1, lado A).

Em 1980, Brasil e Japão assinaram um acordo de cooperação técnica para a transferência de tecnologia, visando à produção, pelo Brasil, das vacinas contra o sarampo e a poliomielite. Cientistas brasileiros estagiaram no Japão, enquanto a Fundação Oswaldo Cruz recebia a visita de peritos japoneses, que acompanharam todo o processo de desenvolvimento das vacinas. Na imagem, grupo de peritos japoneses com membros da equipe de Bio-Manguinhos em visita ao laboratório de poliomielite, na seção onde se processavam a formulação e o envasamento da vacina, no segundo andar do Pavilhão Rocha Lima. Da esquerda para a direita: Terumasa Otsuka, Shinobu Abe, Luis Antônio da Cunha, Margareth Rose Martins, Yutaka Doi, Maria da Luz Fernandes Leal, Akira Homma, Ishikawa, Hishasiki Okada. Rio de Janeiro, RJ, 1982.
Ccs/Fiocruz

Concluída a primeira fase do acordo, pretendeu-se renová-lo por mais cinco anos, mas isso não foi possível. Bio-Manguinhos conseguiu, internamente, os recursos para completar a instalação do laboratório de vacinas contra o sarampo, no segundo andar do Pavilhão Rocha Lima.[36] "Ainda que tenha sido adaptado, ficou muito bom, mas sempre falamos que era uma solução provisória. Tínhamos de partir para um laboratório definitivo. Esse aqui era só para demonstrar a viabilidade de uma atividade dessa natureza na Fundação Oswaldo Cruz. Mas o laboratório definitivo não saiu ainda" (idem).

O término do acordo com os japoneses parece ter sido determinado por injunções de política e comércio internacional que envolviam o Itamaraty. "Chegou um momento em que o Itamaraty suspendeu tudo. Tinha gente deles aqui, acompanhando isso, e disseram: 'Acabou!' E não tivemos mais vantagens, também, porque o governo japonês cataloga os países segundo seu desenvolvimento econômico, e o Brasil estava entre os países em desenvolvimento intermediário, pré-industrial" (idem).

A primeira etapa da produção da vacina contra o sarampo é a incubação de ovos SPF (*special pathogenic free*). Uma incubadora (na imagem, uma antiga máquina, ainda utilizada) provê artificialmente a temperatura e umidade requeridas para a incubação dos ovos, etapa que se estende por 11 dias, ao fim dos quais os ovos são observados com auxílio de um aparelho chamado ovoscópio. Os que apresentam boas condições para a produção da vacina são limpos com solução de álcool a 70%, assegurando a sua assepsia.
Foto: Wilson Alves de Paula
Bio-Manguinhos/Fiocruz

Abertura dos ovos SPF, utilizando maçarico a acetileno. A partir daí, a produção da vacina ocorre numa área de proteção biológica, onde os funcionários usam roupas dotadas de sistema de filtragem de ar individual de maneira a impedir a contaminação do meio ambiente, de acordo com as orientações estabelecidas pela Good Manufacturing Practice/GMP. Rio de Janeiro, RJ, 2000.
Foto: Wilson Alves de Paula
Bio-Manguinhos/Fiocruz

A partir da retirada de embriões dos ovos, o processo de fabricação da vacina ocorre numa área provida de fluxo laminar, com esterilidade controlada, de maneira a garantir a não contaminação do produto. Após a retirada dos embriões, realizam-se a lavagem e a dissecação, eliminando-se a cabeça e os órgãos internos.
Foto: Wilson Alves de Paula
Bio-Manguinhos/Fiocruz

Posteriormente, trinta embriões são reunidos numa placa de petri e submetidos a lavagem com solução de PBS. Em seguida, os trinta embriões são triturados manualmente, transformando-se numa pasta.
Foto: Wilson Alves de Paula
Bio-Manguinhos/
Fiocruz

O vírus vacinal de sarampo é introduzido nas garrafas para reproduzir-se nas células por cinco dias, quando ocorre uma nova troca de meio, submetendo a cultura de tecidos a mais 48 horas de desenvolvimento viral. Depois que o vírus atacou as células (efeito citopático/ citopatogênico), faz-se a coleta da suspensão viral. Durante as três etapas, produção de células, inoculação e troca de meio, as garrafas são mantidas em movimento numa espécie de estante rotatória (*roller*). Ocorrido o efeito citopático, as garrafas com células e vírus replicado são congeladas a 45ºC e imediatamente descongeladas em banho termoestático, para um rompimento da membrana celular, permitindo a liberação do vírus no meio de cultura.
Foto: Wilson Alves de Paula
Bio-Manguinhos/Fiocruz

Os embriões triturados formam um concentrado de células que é depositado em garrafas cilíndricas mantidas a 37ºC por um período de dois dias, ocorrendo a formação de uma monocamada de células (*mono-layer*). Inocula-se então o vírus de sarampo nessa cultura.
Foto: Wilson Alves de Paula
Bio-Manguinhos/Fiocruz

O produto final: vacina formulada ou *bulk* de sarampo.
Foto: Wilson Alves de Paula
Bio-Manguinhos/Fiocruz

Apesar disso, a nacionalização das vacinas contra a meningite e o sarampo foi notícia nos principais jornais do país e reforçou o prestígio da Fiocruz. A unificação das atividades de produção de imunobiológicos numa unidade com independência relativa foi uma inovação e contribuiu para diferenciá-las de outras vertentes institucionais — pesquisa e ensino, sobretudo — que se repovoavam e expandiam por vias próprias (Gadelha, Temporão e Giraffa, 1997, p. 28).

A partir de 1983, os principais produtos de Bio-Manguinhos seriam a vacina contra o sarampo, a antiamarílica e um terceiro imunizante que também foi contemplada pelo acordo com o Japão. A transferência de tecnologia da vacina contra a poliomielite envolveu o Japan Poliomielite Research Institute, em Tóquio. Essa organização semiprivada era o resultado da fusão de três ou quatro laboratórios produtores, que se juntaram para alcançar a escala de produção de vacina contra pólio, oral e inativada, requerida pelo governo japonês.

Um dos 'catalisadores' da transferência desta tecnologia foi Maria da Luz Fernandes Leal. Ao formar-se pela faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, trabalhou com marcadores genéticos para poliovírus no Departamento de Virologia daquela universidade. Logo após ingressar na Fiocruz, em 1981, esteve três meses no Japão estagiando em todas as áreas de produção e controle de qualidade da vacina oral atenuada contra a poliomielite. Ao regressar ao Brasil, a pedido do Ministério da Saúde, organizou o controle de qualidade das vacinas importadas, no Departamento de Virologia da Fiocruz, chefiado por Herman Schatzmayr. Esta rotina logo seria absorvida pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), de que falaremos adiante.

Bio-Manguinhos passou a produzir a vacina contra a poliomielite a partir do concentrado viral (*bulk*) importado. A internalização de todo o ciclo produtivo mostrou-se técnica e economicamente inviável na época. A cooperação com os japoneses foi importante para a implantação do controle de qualidade e para capacitar o pessoal que iria assumir a execução do processo a partir da etapa de formulação da

Expedição de vacinas contra o sarampo, atividade final de uma linha de montagem que tinha início na máquina de rotulagem e embalagem dos frascos, acondicionamento num berço de plástico, cobertura do berço com papel alumínio formando um *blister*, que era então empacotado em grupos de cinco unidades em cada caixa. Essa linha de montagem era realizada no andar térreo do Pavilhão Rocha Lima, até ser transferida para a Planta Industrial. Rio de Janeiro, RJ, 1994.
Foto: Jorge Carvalho Cruz
Ccs/Fiocruz

Vacina contra sarampo produzida pela Fiocruz.
Coc/Fiocruz

vacina. Ainda que parcial, esse esforço de nacionalização contribuiu para o controle da doença no Brasil. Em 1986, apesar das campanhas nacionais de imunização contra a poliomielite e da alta cobertura vacinal alcançada, persistiam os casos de poliomielite de tipo 3 no Nordeste. Verificou-se que a vacina importada apresentava os tipos no limite da potência mínima recomendada internacionalmente, às vezes até um pouco abaixo dele. O Ministério da Saúde solicitou, então, a Bio-Manguinhos uma formulação especial para as imunizações no Nordeste. Fizeram-se experiências com uma vacina com potência normal, outra monovalente para o tipo 3 e a vacina com tipo 3 potencializado, que se revelou a mais eficiente. Os grandes laboratórios internacionais tinham pedido seis meses para fornecer a quantidade de vacinas potencializadas de que o Brasil necessitava. Bio-Manguinhos conseguiu colocá-la em campo em vinte dias. "Nenhum laboratório internacional iria parar sua linha de produção para fabricar o quantitativo de que o Brasil necessitava. Os produtores trabalham na faixa de cem milhões de doses, não iam interromper para uma coisinha de nada!"[37] A formulação desenvolvida em Bio-Manguinhos foi adotada pela OPAS na América Latina e, recentemente, a OMS passou a recomendá-la a todos os países do mundo.

Da febre amarela no início do século às modernas vacinas de hoje, a Fundação Oswaldo Cruz luta há 83 anos pela saúde dos brasileiros

MANGUINHOS

ONDE O BRASIL VENCE AS BACTÉRIAS

Manchete

Reportagem de Marcelo França
Fotos de Gil Pinheiro

Um dos êxitos mais importantes da Fundação Oswaldo Cruz, conforme explica seu presidente, Dr. Guilardo Alves, foi nacionalizar a produção da vacina contra o sarampo (foto maior) através de um acordo com o Japão.

NO início do século, o Rio de Janeiro era o lugar da febre amarela, da varíola e da peste bubônica. Mas, felizmente, naquele tempo viveram também homens como Silva Paranhos, Pereira Passos, Carlos Chagas e um bacteriologista formado em Paris, chamado Oswaldo Cruz. Graças a eles, a partir do Instituto Soroterápico Federal, nasceram o Instituto Oswaldo Cruz e uma campanha esplêndida de saneamento que, em menos de quatro anos, erradicou a peste, a febre amarela, e conquistou para o Brasil uma medalha de ouro no Congresso de Higiene de 1907, em Berlim. Apesar de um período de obscuridade, a partir dos anos 40, a entidade recebeu um sopro revitalizante do Presidente Geisel em 1975 e viveu, nos últimos oito anos, um verdadeiro renascimento científico. Hoje, esse patrimônio nacional de 83 anos caminha para ser o maior centro de pesquisas biomédicas e sanitárias de toda a América Latina.

SEGUE

Manchete 29

Reportagem sobre a Fundação Oswaldo Cruz e suas várias frentes de atuação, com ênfase na produção de imunobiológicos e no esforço para dotar o país de auto-suficiência com relação às vacinas contra o sarampo e a poliomielite. Abril de 1983.
Foto: Gil Pinheiro "Manguinhos: onde o Brasil vence as bactérias", *Manchete*, 02.04.83, p. 29-34.

A produção da vacina é feita a partir de concentrado viral importado da Divisão de Produtos Biológicos da SmithKline Beecham. A doença está erradicada no Brasil, mas o PNI ainda vacina para manter os níveis de imunidade adquiridos. Apesar de não atender integralmente à demanda nacional, a capacidade de formular e controlar a vacina tem se revelado essencial para o país. Os grandes laboratórios internacionais são os principais fornecedores da OMS, que intensificou o programa de erradicação do vírus selvagem da poliomielite e "simplesmente comprou toda a produção de vacina do mundo. Ano passado foi problemático conseguir vacina para tocar as

Exame de cultura de células e de seu desenvolvimento em frascos, procedimento para o teste de potência da vacina contra a poliomielite, realizado no quarto andar do Pavilhão Rocha Lima. Década de 1980.
Ccs/Fiocruz

Máquina na qual foi pela primeira vez envasada a vacina contra a poliomielite, situada, na época, no laboratório do segundo andar do Pavilhão Rocha Lima. Rio de Janeiro, RJ, 1983.
Foto: Gil Pinheiro
"Manguinhos: onde o Brasil vence as bactérias", *Manchete*, 02.04.83, pp.29-34.

Bisnagas plásticas utilizadas a partir de 1993, contendo, cada unidade, 25 doses de vacina contra a poliomielite.
Foto: Paulo Rodino
Ccs/Fiocruz

campanhas deste ano" (Maria da Luz Fernandes Leal, entrevista, 04.02.2001, fita 1, lado A). No Brasil, só Bio-Manguinhos produz a vacina contra a poliomielite (tipo Sabin), atendendo a 50% da demanda nacional.

Os dias nacionais de vacinação e a erradicação da poliomielite

Quando foi criado o Programa Nacional de Imunizações, em 1973, seus arquitetos elaboraram projeções muito otimistas sobre os quantitativos populacionais que seriam atingidos no período 1973-79, mas a cobertura cresceu lentamente entre 1975, ano em que foi de fato instituído o PNI, e 1980, quando se inauguraram os dias nacionais de vacinação.

Em maio de 1979, uma comissão interministerial[38] analisou os problemas enfrentados pelo programa e teceu fortes críticas à forma como vinha sendo conduzido: falta de clareza e decisão política do governo e de entrosamanto entre os ministérios da Saúde e da Previdência e Assistência Social; insuficiente e inadequada distribuição de recursos; ausência, enfim, de planejamento e controle das inúmeras atividades e estruturas que eram necessárias para levar a cabo o programa num território de dimensões tão grandes. A comissão recomendava o fortalecimento da Coordenação Nacional, ressaltando a necessidade de comando unificado dos programas de imunização e vigilância epidemiológica; flexibilidade administrativa para agilizar as ações; e quadro de pessoal definido, com regime de tempo integral e remuneração compatível (Comissão Interministerial, julho de 1979).

A estrutura verticalizada não podia transgredir o pacto federativo, mas o programa precisava ter unidade de ação, e isso requeria independência em relação às ingerências políticas observadas nos estados. As Coordenações Estaduais deveriam ser instituídas através de convênios com cláusulas que permitissem à Coordenação Nacional interferir quando fosse necessário remover "eventuais entraves ao desenvolvimento local do PNI" (idem). Havia problemas tanto na produção e no controle de qualidade dos imunubiológicos quanto na vigilância das doenças. No tocante à produção, era essencial modernizar os laboratórios nacionais para que aumentassem sua capacidade de produção e aperfeiçoassem o controle da qualidade dos produtos que fabricavam. Os consultores recomendavam a contratação o mais rápido possível de laboratórios estrangeiros para analisar as vacinas em uso, até que o país adquirisse estrutura tecnicamente confiável para o exercício desta atribuição.

A situação do programa começou a mudar em 1980, com a instituição dos Dias Nacionais de Vacinação para combater a poliomielite. Descrita no Brasil no início do século, a doença se tornou um problema de saúde pública a partir da década de 1930, quando aumentou o número de vítimas nas zonas urbanas, mas só em 1968 foi incluída no rol das doenças notificáveis ao Ministério da Saúde.

As pesquisas visando à criação de uma vacina contra a doença trilharam dois caminhos. A obtenção de um imunizante a partir de vírus mortos (inativados) que, apesar de serem inofensivos, pudessem ser reconhecidos como ameaça pelas defesas do organismo, ativando a produção de anticorpos e da memória imunológica. Ou a preparação de uma vacina similar às da varíola e febre amarela, com vírus vivos que tivessem seu potencial patogênico atenuado, de maneira a induzir a resposta imunológica sem causar danos ao indivíduo vacinado. Na primeira metade da década de 1950, surgiram quase que simultaneamente as duas vacinas atualmente em uso: a Salk, elaborada com vírus inativados; a Sabin, feita com vírus atenuados.

A imunização contra a poliomielite no Brasil começou em 1961, com a vacina Sabin (imunizaram-se trinta mil crianças em Santo André (SP), mas de forma assistemática, sem acarretar aumento consistente da cobertura vacinal. A ocorrência de repetidos surtos levou o Ministério da Saúde a criar, em 1971, o já referido Plano Nacional de Controle da Poliomielite, cuja implementação foi precedida de um projeto piloto, executado no estado do Espírito Santo, para avaliar a resposta sorológica à vacina e introduzir metodologia adequada a campanhas estaduais realizadas num só dia (Ministério da Saúde, 1993, p. 12).

O plano previa três grandes vacinações por ano nas zonas urbanas, em crianças de três meses a quatro anos de idade, o que de fato se fez na maioria dos estados brasileiros, propiciando significativa redução dos casos notificados. Incorporado ao PNI em 1974, teve sua estratégia de execução modificada, abandonando-se a idéia de vacinação em massa, que foi substituída pela vacinação de rotina nos postos da rede básica de saúde. Em 1975, foram notificados 3.600 casos de poliomielite, a mais elevada incidência até então registrada. Durante os quatro anos seguintes, houve surtos em quase todos os estados. A eclosão, em fins de 1979, de uma epidemia no Sul do país, com 3.205 casos notificados, deixou claro que era preciso corrigir os rumos do combate à doença.

O aperfeiçoamento da análise clínica e laboratorial de casos que passaram a ser registrados mais eficientemente permitiu caracterizar melhor o problema: a poliomielite era predominantemente uma doença da primeira infância, causada por poliovírus do tipo 1 (87% dos casos), que afetava indivíduos não vacinados (76%) residentes em zonas urbanas (74%) (Risi Júnior, OPAS, nº 484).

Há alguns anos, sabia-se que o vírus atenuado presente na vacina oral se multiplicava rapidamente depois de ser introduzido no organismo, aparecendo nas fezes 24 a 48 horas após a ingestão da vacina. A eliminação se prolongava por até sessenta dias, com o auge entre o sétimo e o décimo quarto dias. Também se sabia que o vírus não proliferava em indivíduos imunizados por infecção natural ou por vacinas preparadas com vírus atenuados. O mesmo não acontecia com os indivíduos imunizados com vírus inativados (vacina Salk): eles podiam abrigar, multiplicar e transmitir o vírus selvagem da poliomielite, ainda que não fossem afetados por ele. Ou seja, diferentemente da vacina Salk, a Sabin permitia espalhar no ambiente vírus inofensivos ao homem que seriam absorvidos por pessoas não vacinadas, produzindo nelas uma espécie de imunidade natural.

Com base nesses conhecimentos, foi elaborada a nova estratégia de combate à doença que deu origem aos "Dias Nacionais de Vacinação".[39] Consistia em aplicar a vacina oral trivalente no país inteiro, num único dia, em todas as crianças até quatro anos, independentemente de vacinação anterior — de maneira a deter a circulação do vírus selvagem, que seria suplantado pelo do vírus vacinal atenuado nos corpos dos hospedeiros humanos e no ambiente contaminado pelas fezes dos vacinados. Haveria duas vacinações nacionais consecutivas, com ampla mobilização da opinião pública e de voluntários, que não teriam dificuldade em aplicar a vacina por via oral. Os dias de vacinação seriam em junho e agosto, meses não muito quentes (não prejudiciais ao vírus vivo), evitando-se as férias escolares em julho. Escolheu-se o sábado para facilitar a adesão de voluntários, a movimentação das pessoas e o transporte de materiais. Estabeleceu-se o intervalo de oito semanas entre os dias de vacinação, para dar tempo ao vírus atenuado para circular (ibidem).

O programa levou à criação de quase 92 mil postos de vacinação, na maioria improvisados em escolas, e envolveu 320 mil trabalhadores, em grande parte voluntários. Na primeira campanha, em 14 de junho e 16 de agosto de 1980, foram

O presidente da Fiocruz, Guilardo Martins Alves, e o diretor geral da Universidade de Osaka, Konosuke Fukai, apresentam a vacina brasileira contra o sarampo. Rio de Janeiro, RJ, 15 de agosto de 1984.
Foto: Fernando Seixas
Agência O Globo

distribuídos cerca de 65 milhões de doses de vacinas, imunizando-se quase vinte milhões de crianças. O número de casos notificados despencou de 1.290, naquele ano, para 122 em 1981, declinando para 69 em 1982 e apenas 45 no ano seguinte. A partir de 1984, as ocorrências voltaram a aumentar, principalmente no Nordeste[40]. Foram atribuídos à crise econômica, à queda da cobertura vacinal e, também, à maior sensibilidade da vigilância epidemiológica, que, de julho e outubro de 1985, fez profunda revisão dos dados disponíveis, e do desempenho do sistema de notificação de casos em diversos estados. A queda da cobertura em 1984-85 foi conseqüência da tentativa de aplicar simultaneamente as vacinas contra a poliomielite, sarampo e DPT nos "Dias Nacionais de Vacinação", empreendimento que exigia melhor preparação e maior volume de recursos para funcionar adequadamente.

O ministro da Saúde Waldyr Arcoverde abre campanha nacional de vacinação contra a poliomielite. Em 17 de junho de 1984.
Foto: Jamil Bittar Agência O Globo

As autoridades sanitárias temeram que, com a poliomielite, ocorresse retrocesso similar ao da febre amarela, que ressurgia nas manchetes de todos os jornais com a reinfestação das cidades brasileiras pelo *Aedes aegypti*, pondo a perder todo o investimento realizado nos anos 1930-50.

Na Organização Pan-Americana de Saúde, dois brasileiros, seu diretor, Carlyle Guerra de Macedo, e Ciro Quadros traçaram novos planos para a poliomielite nas Américas. Como muitos outros técnicos que trabalharam na erradicação mundial da varíola, acalentavam o sonho de erradicar esta doença também. O exemplo de Cuba e de países do Leste europeu, que tinham livrado suas populações da pólio, e a capacidade de organização revelada pelos brasileiros nos dias nacionais de vacinação mostravam que era possível atingir aquela meta. Procuraram inicialmente Donald Henderson, o papa da erradicação da varíola. *"No way"*, foi sua resposta, segundo revelou Quadros em depoimento a pesquisadores da Casa de Oswaldo Cruz, em março de 2001. Henderson achava que a vacina não era suficientemente estável para um programa daquela envergadura.

Macedo assumiu a direção geral da OPAS em 1983. No segundo semestre de 1984, o diretor do Unicef apresentou-lhe o projeto que aquela agência tencionava desenvolver com a OMS, o UCI, Universal Challenge Immunization, cuja meta seria alcançar 90% de cobertura vacinal em todos os países do mundo até 1990. "Unicef só falava em vacina, o que era muito bom. Eles queriam que a OPAS se comprometesse com essa meta nas Américas, para dar exemplo a outros países do mundo, já que o continente estava melhor estruturado para isso. Respondi: dá para fazer se tiver uma 'doença bandeira', capaz de mobilizar todo mundo. Ele então perguntou: 'que doença é essa?' A pólio, respondi prontamente".

Para ter certeza de que o empreendimento era viável, Ciro Quadros convocou um punhado de especialistas para

um *brain storm* em Washington: Henderson de novo, Risi, o principal arquiteto das campanhas brasileiras, o mexicano Jesus Kumate, que depois foi ministro, Bill Paton, do CDC... Todos apoiaram a idéia (Quadros, entrevista, Casa de Oswaldo Cruz, 2001). Ela foi bem recebida pelos dirigentes da campanha brasileira, que atravessava um momento difícil, tendo afrouxado o ritmo de trabalho por falta de um objetivo que orientasse o esforço de vacinação. Amparada pela Organização Pan-Americana de Saúde e outras agências internacionais, a campanha passou a perseguir a erradicação da doença a partir de 1986, estabelecendo novo planejamento e cronograma, de modo a alcançar esta meta até 1990 (Ministério da Saúde, 1986, p. 9). Os Dias Nacionais de Vacinação voltaram a ser dedicados exclusivamente à pólio. A vigilância epidemiológica foi reforçada, instituindo-se a busca ativa de casos mediante visitas à rede de saúde pública e privada existente no país, e a revisão de prontuários médicos que pudessem encobrir etiologia por poliovírus. Os estudos realizados então revelaram a necessidade de duas modificações importantes na condução da campanha no Nordeste do Brasil, e o predomínio do poliovírus tipo 3 requereu a já mencionada reformulação da vacina por Bio-Manguinhos, de maneira a incrementar o componente P3 no concentrado viral. O Dia Nordestino de Vacinação foi deslocado para abril, devido ao comportamento da doença e à época das chuvas na região (que passou a contar com três dias de vacinação em massa).

Em 1989, ampliou-se para o município inteiro o raio de ação das medidas de bloqueio, antes restritas à vizinhança dos locais onde ocorriam os casos, e se iniciou uma varredura mais fina, com vacinação casa a casa em 335 municípios de 18 unidades da federação. Os números de casos declinaram continuamente até a completa erradicação da doença naquele ano, registrando-se o último caso na cidade paraibana de Sousa. Em 12 de dezembro de 1994, o Brasil recebeu da Organização Mundial de Saúde o certificado de eliminação do poliovírus "selvagem" (o último caso no continente ocorrera em 1991, no Peru).

A Campanha de Erradicação da Poliomielite nas Américas foi acusada por muitos médicos e sanitaristas de desviar a

Evento anual promovido pela Fundação Oswaldo Cruz no dia nacional de vacinação, chamado *Fiocruz pra você*. Aberto a toda a comunidade, envolve uma série de atividades lúdicas e pedagógicas, como a montagem de minilaboratórios para demonstração do processo de fabricação de vacinas produzidas em Bio-Manguinhos. Rio de Janeiro, RJ, agosto de 1999.
Bio-Manguinhos/
Fiocruz

atenção e os recursos da saúde pública para ações restritas que convinham a políticos, oligarcas e governos militares, prejudicando a atenção primária à saúde, que se via esvaziada, incapaz de assumir a luta pela melhoria integral da qualidade de vida das populações. As campanhas de vacinação eram repudiadas por seu viés autoritário, pela excessiva verticalidade e centralização, supondo-se que esmagassem as iniciativas locais e a participação das comunidades nos programas de saúde. Ciro Quadros, atual diretor da Divisão de Vacinas e Imunizações da OPAS, vê a questão de outro modo:

> [Não se] consegue fazer nenhum programa de saúde eficiente, se não tiver uma direção que vá do nível central ao local. Não se consegue fazer nada desse tipo de uma maneira totalmente descentralizada. Se você descentraliza as decisões para cinco mil municípios no Brasil, um dirá que a varíola não é prioridade, aqui a febre amarela é, no outro não é. Tem que haver certo nível de centralização de algumas políticas nacionais, se não, não existe nação. Esse debate entre horizontal e vertical, que vem por mais de 150 anos, em minha opinião é irrelevante. Você tem que usar diferentes metodologias de trabalho, de acordo com o problema que quer enfrentar. Para alguns, vai descentralizar totalmente e vai funcionar, outros não. Se você descentraliza, por exemplo, a compra de medicamentos ou vacinas vira um [caos] ... É por isso que a gente conseguiu erradicar a varíola, a pólio. Agora, com a erradicação do sarampo, já num ambiente descentralizado, está sendo extremamente difícil, porque a vigilância não está funcionando bem .... a inteligência epidemiológica tem que ser centralizada também (entrevista, Casa de Oswaldo Cruz, 2001).

Organização Panamericana da Saúde
Escritório Regional da
Organização Mundial da Saúde

Considerando que a Comissão Internacional para a Certificação da Erradicação da Poliomielite nas Américas concluiu que a transmissão do vírus selvagem da poliomielite está interrompida na Região das Américas

Confirma-se a conclusão da Commissão Nacional para a Certificação da Erradicação da Poliomielite no Brasil de que o vírus selvagem da poliomielite está erradicado no país

Washington, D.C.
29 de setembro de 1994

PRO SALUTE NOVI MUNDI

Carlyle Guerra de Macedo
Director

Certificado conferido pela OPAS, declarando erradicada a poliomielite nas Américas e assegurando que a transmissão do vírus selvagem desta doença fora interrompida na região, inclusive no Brasil. O documento é assinado em 29 de setembro de 1994 por Carlyle Guerra de Macedo, diretor da OPAS.
Coc/Fiocruz

No auge das controvérsias com os defensores de uma medicina social avessa a qualquer verticalidade, a OPAS patrocinou uma investigação independente, com intelectuais tradicionalmente hostis aos programas de imunização, para analisar seu impacto nas Américas. A comissão foi presidida por Carl Taylor, da Escola de Higiene e Saúde Pública da Universidade de Johns Hopkins, um dos redatores da declaração de Alma Ata, que consagrara o *slogan* "saúde para todos". Reagindo à excessiva atenção à alta tecnologia, a conferência internacional promovida pela OMS e o Unicef naquela cidade asiática da União Soviética, em 1978, enfatizou a importância da atenção primária à saúde, preventiva e curativa, com ênfase na participação comunitária e na colaboração com outros setores como habitação, educação etc. A declaração de Alma Ata estabelecia, entre outras coisas, que a principal meta dos governos e organismos internacionais nas próximas décadas devia ser a obtenção por todos os povos do mundo, no ano 2000, de uma condição de saúde que lhes permitisse ter uma vida econômica e socialmente produtiva (Bynum e Porter, 1993, pp. 1429-31).

De 1992 a 1995, a Comissão Taylor investigou "o impacto do Programa Ampliado de Imunização e a iniciativa de erradicação da poliomielite nos sistemas de saúde das Américas",

e chegou a conclusões que surpreenderam seus próprios autores.[41] Aqueles programas tinham contribuído "positivamente para o fortalecimento geral dos sistemas de saúde nas Américas", disseminando entre "políticos, trabalhadores da saúde e pessoas da comunidade a cultura da prevenção". O estudo mostrou que a mobilização social produzida pelas campanhas havia melhorado não apenas a relação entre comunidades e serviços de saúde, como a gestão desses serviços. Os impactos negativos foram poucos, sobressaindo a excessiva focalização nas vacinações, em prejuízo de outras atividades que, em alguns casos, sofreram grandes cortes. As conclusões e recomendações finais do relatório eram bastante favoráveis à iniciativa da OPAS.

> "Vê-se claramente que o Programa Ampliado de Imunização e a campanha de erradicação da poliomielite utilizaram, com sucesso, uma série de estratégias que ... beneficiaram outros programas e serviços de saúde em geral. O mais importante talvez tenha sido aumentar a sensibilização para as vacinas (uma cultura de imunização) e maior comunicação entre o pessoal dos serviços de saúde e as comunidades, diminuindo a desconfiança e construindo pontes de comunicação. Mas o PAI/Pólio também foi útil pelo seu efeito demonstrativo, que incentiva outros programas a adotar suas estratégias ... junto aos meios de comunicação, sistemas de informações, vigilância epidemiológica, avaliação, etc." (Taylor, 1995, p. 18).

O controle de qualidade

A dinamização dos programas massivos de imunização aumentou muito o consumo de vacinas e exigiu o aperfeiçoamento dos mecanismos destinados a garantir sua qualidade. A vulnerabilidade dessa vertente dos programas revelou-se em maio de 1981, quando tiveram de ser adiados os dias nacionais de vacinação previstos para julho e agosto, por se ter constatado a contaminação da vacina importada pela CEME da Iugoslávia. Análises realizadas na Fiocruz identificaram a proliferação do fungo *penicillium SP* que, apesar de não ser nocivo ao homem, confirmava a existência de falhas na preparação da vacina. Técnicos da Fiocruz e do

Inspeção e revisão de diluentes para vacinas, quando se verifica se há partículas ou corpos estranhos no interior dos frascos. Realizadas automaticamente, detectam e rejeitam frascos com problemas. Até a aquisição da máquina de revisão, esta atividade era realizada manualmente, com a inspeção por controle visual peça a peça. Inicialmente instalada na Central de Envase e Liofilização, no Pavilhão Rockefeller, a máquina funciona hoje na Planta Industrial, no Centro de Processamento Final/CPFI. Rio de Janeiro, 1994.
Foto: Jorge Carvalho
Ccs/Fiocruz

Checagem de frascos utilizados na produção de diluentes da vacina de febre amarela em cinqüenta doses, operação realizada no andar térreo do Pavilhão Rockefeller.
Rio de Janeiro, RJ, 1994.
Foto: Jorge Carvalho
Ccs/Fiocruz

Butantã estiveram no Laboratório Torlak, em Belgrado, e constataram defeitos na máquina de envasamento que poderiam explicar a contaminação do produto (*Informativo Fiocruz*, ano IV, nº 52, jun. 1982).

As autoridades brasileiras optaram por rejeitar os 26 milhões de doses já estocadas no Brasil e cancelar o recebimento de mais 54 milhões de doses encomendadas ao laboratório iugoslavo, providenciando novas aquisições em outros laboratórios (*O Estado de S. Paulo*, 29.05.1981). Além da Iugoslávia, apenas a Bélgica e União Soviética tinham condições de fornecer o volume de vacinas necessário à realização da campanha brasileira. O episódio levou os dirigentes do Ministério da Saúde e dos órgãos implicados no programa a se mobilizarem para criar um sistema nacional mais eficiente de controle da qualidade dos imunobiológicos utilizados pelo governo. Em 30 de maio de 1981, o Secretário Nacional de Ações Básicas de Saúde, João Baptista Risi Júnior, declarou a *O Estado de S. Paulo* que o ministério ia definir quais eram os laboratórios aptos a realizar esse tipo de análise. Até lá, qualquer vacina importada pelo Brasil teria de passar pelo crivo do Centro Nacional de Referência para Enteroviroses, chefiado por Hermann Schatzmayr na Fundação Oswaldo Cruz.

Oficialmente, cabia à Vigilância Sanitária fazer o controle e registro de drogas, alimentos, vacinas e outros produtos que pudessem causar danos à saúde, através do Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA).[42] Localizado no Centro da cidade do Rio de Janeiro, não tinha a menor condição para executar os exames e testes que eram requeridos. Foi então incorporado à Fiocruz, em 1978, e seus parcos recursos humanos e materiais foram alojados, provisoriamente, em Bio-Manguinhos, até que ficassem prontas as novas instalações do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, que iam ser levantadas no *campus* da instituição.

Os recursos de 390 milhões de cruzeiros fornecidos a Vinícius da Fonseca pela Caixa Econômica Federal destinavam-se, também, à construção do Centro Hospitalar de Manguinhos e à modernização de outras unidades. O episódio da contaminação

da vacina antipólio, em 1981, certamente contribuiu para que fossem aceleradas as obras do INCQS, que foi inaugurado em 4 de setembro de 1981, com a presença do presidente da República, João Batista de Figueiredo. O INCQS começou a funcionar com oitenta funcionários, dos quais 33 com nível superior.[43] Era o maior laboratório no gênero da América Latina e passou, em 1983, a centralizar o controle de qualidade das vacinas destinadas ao Programa Nacional de Imunizações.

Concomitantemente, um grupo de trabalho coordenado pelos secretários nacionais de Ações Básicas de Saúde e de Vigilância Sanitária, e composto por representantes de diversas instituições, inclusive OPAS, visitava os laboratórios produtores de vacinas para conhecer sua capacidade instalada e seus produtos. Foram estabelecidos os fluxos de controle de qualidade para cada uma das vacinas nacionais ou importadas, a começar pelas vacinas contra a poliomielite e a raiva, depois sarampo e DPT. Foram identificados, também, os laboratórios internacionais onde poderiam ser treinados os técnicos que iam cuidar dessa atividade (Bermudez, 1992, pp. 88-9).

O presidente da República, João Batista Figueiredo, com o presidente da Fiocruz, Guilardo Martins Alves e (atrás dele) o vice-presidente Enos Vital Brazil, durante inauguração do pavilhão construído para abrigar mais uma unidade da Fundação Oswaldo Cruz, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/INCQS. Rio de Janeiro, RJ, 4 de setembro de 1981.
Ccs/Fiocruz

O Programa de Auto-Suficiência Nacional de Imunobiológicos

A fragilidade do país no campo da produção de imunobiológicos foi explicitada pelo fechamento de uma empresa multinacional, em conseqüência da implantação do sistema de fiscalização que descrevemos. Em junho de 1983, foram reprovadas amostras da vacina DPT produzidas pela Syntex do Brasil.[44] Esta multinacional, com sede nos Estados Unidos e filial no México, havia comprado o Laboratório Pinheiros, um dos mais importantes laboratórios privados paulistas, e produzia, entre outras coisas, soros antiofídios e DTP. O Ministério da Saúde suspendeu a comercialização desta vacina até que fossem sanadas as irregularidades apontadas pelos laudos técnicos. Em represália, a Syntex desativou sua área de produção de imunobiológicos, que atendia a quase 80% da demanda nacional de soros antiofídicos. Os Institutos Butantã, Vital Brazil e a Fundação Ezequiel Dias, tradicionais produtores, encontravam-se em condições tão precárias que só davam conta de 20% da demanda.

Como se sabe, estes soros são preparados a partir de venenos de espécies que ocorrem somente em certas áreas geográficas, o que os torna específicos a essas espécies, portanto insubstituíveis por produtos similares elaborados a partir de outros venenos. Os soros desapareceram das prateleiras dos hospitais e postos de saúde. A imprensa começou a relatar óbitos e amputações provocados por acidentes com animais peçonhentos. Na década de 1970, ocorriam cerca de setenta mil por ano, envolvendo trabalhadores rurais, crianças, excursionistas etc., tanto no trabalho como em atividades domésticas e de lazer (Ministério da Saúde, 1987, p. 2).

O fechamento de outros laboratórios produtores de vacinas — Latex, Rapnec, IPB, RS, Funed — agravou o desabastecimento de toxóide tetânico, vacina anti-rábica e BCG. Segundo Gadelha e Temporão (1999, p. 27), “a maior rigidez das especificações e do controle de qualidade não estimulava a entrada de produtores privados, uma vez que o setor apresentava baixo dinamismo econômico mesmo nos países desenvolvidos, ainda mais se comparado com o setor farmacêutico, que tradicionalmente é bastante lucrativo”. A formação de monopsônios como o Fundo Rotatório da OPAS, as licitações do Unicef ou as compras centralizadas do governo brasileiro desestimulavam ainda mais os investimentos dos grandes laboratórios internacionais na produção local de vacinas. Um fator suplementar de desestímulo à produção de imunobiológicos foram os processos milionários movidos contra os laboratórios, nos países desenvolvidos, por vítimas de acidentes pós-vacinais, o que motivou, inclusive, o governo norte-americano a instituir, nos anos 1980, um fundo federal destinado a socorrer os produtores condenados a pagar indenizações que poderiam levá-los à ruína. No Japão chegou a ser proibida a aplicação de vacinas múltiplas que poderiam prejudicar investigações eventualmente requeridas pelos efeitos adversos de alguma das vacinas. Esta tendência está se modificando com o desenvolvimento de novas biotecnologias que possibilitam a fabricação de vacinas com maior valor agregado e, possivelmente, mais seguras. “Os grandes laboratórios não estão interessados em organizar aqui, localmente, uma produção. Eles estão concentrando cada vez mais a atividade a nível central, e exportando. Queriam mesmo que fôssemos apenas envasadores” (Entrevista, Akira Homma, 05.03.2001, fita 1, lado A).

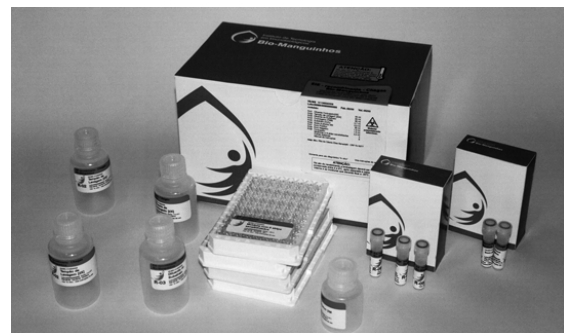
Em 1º de agosto de 1985, o Gabinete Civil da Presidência da República pediu ao Ministério da Saúde informações sobre a extensão da crise e sugestões de como solucioná-la. Ao mesmo tempo, a Secretaria de Planejamento liberava cerca de vinte bilhões de cruzeiros para a recuperação das plantas de produção de soros antiofídicos do Instituto Butantã e da Fundação Ezequiel Dias (Bermudez, 1992, p. 91). O ministério propôs que o governo investisse num parque industrial capaz de tornar o país independente da importação de soros e vacinas até o ano de 1990. Foi assim que surgiu o Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos. Em linhas gerais, era um plano de investimento na modernização dos laboratórios nacionais que produziam os imunobiológicos utilizados em programas e serviços públicos de imunização. Argumentou-se que era uma questão de segurança nacional. A saúde de grandes

contingentes populacionais não podia ficar à mercê das flutuações do mercado internacional. O investimento governamental era indispensável para superar a obsolescência da indústria nacional, há décadas defasada em relação aos processos tecnológicos em uso nos países desenvolvidos. Sendo a indústria de imunobiológicos um investimento de alto risco, pouco atrativo para o capital, exigia forte participação do setor público, e sua recuperação redundaria em considerável economia de divisas.[45]

A nova planta industrial e a crise de Bio-Manguinhos

Quando Bio-Manguinhos começou a expandir suas linhas de produção através dos acordos de transferência de tecnologia, principalmente aqueles relacionados ao sarampo e à poliomielite, seus técnicos tinham clareza de que as antigas instalações adaptadas aos novos usos eram limitadas e deviam ser encaradas como provisórias. Teria de haver investimentos contínuos na modernização dos equipamentos, na melhoria das práticas de fabricação e de controle de qualidade para que Bio-Manguinhos alcançasse a escala de produção requerida pelos programas de imunização do Ministério da Saúde. Explica Akira Homma:

> Em meados da década de 1970 não havia como propor a construção de uma fábrica nova. O Rocha Lima era um deserto. O Pavilhão Rockfeller, recém-ocupado pela unidade piloto da meningite, tinha ainda muito espaço vazio. Mas desde aquela época, a gente tinha consciência de que aquelas adaptações não eram ideais. Eu dizia: isso é só para demonstrar o que a gente

Pavilhão Rocha Lima, que abriga o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz/Bio-Manguinhos. Rio de Janeiro, RJ, 1983.
Foto: Luís Alberto e Pedro Paulo Koellreutter
"Manguinhos: a luta contra os inimigos invisíveis", *Manchete*, 19.08.72, pp. 93-7.

***Kit* de reativos para diagnóstico da doença de Chagas. Integra a linha de reativos produzidos por Bio-Manguinhos para os programas de controle de endemias e agravos da Fundação Nacional de Saúde/ FUNASA e doenças sexualmente transmissíveis da CNDST/ AIDS. Por meio de convênios com estes organismos do Ministério da Saúde, é realizada a distribuição dos reativos aos laboratórios da rede pública. Contemplando outras doenças como leishmaniose, diarréias virais, hepatite B, HIV-1, hanseníase e leptospirose, a linha de reativos atende também a demandas provenientes de atividades de ensino, pesquisa e assistência de diversas instituições na área de saúde pública.**
Bio-Manguinhos/Fiocruz

pode fazer; não podemos perder de vista de que temos de construir uma planta definitiva (entrevista, 05.03. 2001, fita 1, lado A).

O projeto da nova planta começou a tomar corpo depois que começou a produção da vacina contra o sarampo. A crise detonada pelo fechamento da Syntex mostrava a importância de se elevar a produção nacional de vacinas e diminuir a dependência das importações. O projeto do Complexo Industrial elaborado então capacitaria Bio-Manguinhos a produzir diversas vacinas bacterianas, com uma Central de Processamento Final (CPFI) capaz de envasar cerca de duzentos milhões de doses, o suficiente para as necessidades do mercado brasileiro. Com esta planta, Bio-Manguinhos teria a maior capacidade instalada da América Latina.

Sérgio Arouca
Coc/Fiocruz

A Fiocruz vivia um momento de intensa renovação. Nos primeiros meses de 1984, no final do governo Figueiredo, a oposição tomou conta das ruas na campanha pelas eleições diretas para presidente da República. A anistia fora conquistada em 1979, e em 1982 houvera eleições diretas para os governos dos estados. A expressão dessa conjuntura na Fiocruz foi a ascensão à sua presidência do médico sanitarista Antônio Sérgio da Silva Arouca (1985-1989), professor da Escola Nacional de Saúde Pública e um dos líderes do movimento pela reforma do setor saúde, que vinha conquistando espaços, sobretudo após a eleição de dez governadores oposicionistas. Os novos dirigentes da Fiocruz consideravam que a instituição vinha sendo administrada de forma autoritária, burocrática e ineficiente. A manutenção de "feudos" e a desagregação de suas unidades impedia que Manguinhos tivesse a real noção de identidade e força.

Foi, então, criado o Conselho Deliberativo, formado pela presidência e pelos diretores das unidades, que passaram a ser eleitos. Às unidades se concedeu maior participação e responsabilidade no planejamento e utilização dos recursos. O I Congresso Interno debateu e votou as novas diretrizes e o novo modelo de gestão da Fiocruz. Durante a presidência de Arouca, houve um aumento de cerca de 41% no total de funcionários e de aproximadamente 194% no orçamento da instituição, sendo que mais da metade dos recursos provieram

de outras fontes que não o Tesouro Nacional (Fundação Oswaldo Cruz, *Relatório de atividades*, 1989, pp. 57-67). Manguinhos ampliou consideravelmente sua participação e reconhecimento no debate nacional sobre a política de saúde e de desenvolvimento científico e tecnológico, em particular na área de biotecnologia.

Os chefes dos laboratórios de Bio-Manguinhos discutiram um novo organograma para a unidade, que foi aprovado pela presidência da Fiocruz em 1987 (nº 76/87-PR em 19.06.1987). As vacinas bacterianas, a antipólio, as atividades de envasamento e processamento final ficaram subordinadas à Diretoria de Produção 1, e as vacinas contra a febre amarela, a hepatite B, sarampo e os reativos, à Diretoria de Produção 2. Chamou a atenção na época o fato de este organograma misturar as vacinas bacterianas e virais, mas o que se pretendeu foi colocar no Depro 1 as vacinas que entrariam no escopo no projeto de auto-suficiência, e no Depro 2, as que não iriam integrá-lo (Fonseca da Cunha, 14ª entrevista, 21.10.1988, fita 29, lado B).[46]

Em fevereiro de 1986, Akira Homma reuniu-se com os coordenadores e chefes de laboratório para avaliar "as crescentes responsabilidades de Bio-Manguinhos, tanto no que diz respeito ao Projeto de Auto-Suficiência em Imunobiológicos, em fase bastante adiantada, como no atendimento às necessidades imediatas do Ministério da Saúde". A Secretaria de Ações Básicas de Saúde ia necessitar de cinqüenta a sessenta milhões de doses de vacina contra o sarampo em 1987 para continuar imunizando crianças até os quatro anos de idade, e para começar a vacinar também adultos, devido ao aumento dos casos entre jovens de 14 a vinte anos em algumas regiões brasileiras. O ministério esperava que Bio-Manguinhos produzisse mais, e fixara em 27.500.000 doses sua contribuição ao PNI no decorrer de 1987. Com relação à vacina contra febre amarela, Lelio Calheiros, diretor da DECEM/SUCAM, sugerira que o Brasil mantivesse um estoque estratégico de vinte milhões de doses até o final de 1986, elevando-o para trinta milhões em 1987. Bio-Manguinhos devia ainda cumprir os compromissos assumidos para aqueles dois anos com relação às vacinas contra a meningite e a febre tifóide. A área

de reativos para diagnóstico precisava ser fortalecida e profissionalizada, “deixando de ser, como até agora, simples ‘amadorismo’” (Ata da reunião extraordinária de coordenadores e chefes de laboratórios realizada em 10.12.1986, p.1).

Em abril de 1989, Homma assumiu interinamente a presidência da Fiocruz, por um ano, em substituição a Sérgio Arouca, que se desligou do cargo para candidatar-se à vice-presidência da República, na chapa encabeçada pelo deputado federal do Partido Comunista Brasileiro (PCB) Roberto Freire. O primeiro presidente eleito por voto direto, após 25 anos de regime militar, Fernando Collor de Mello, não tolerou a eleição, pelos funcionários da Fiocruz, de seu presidente, conforme as regras instituídas na gestão de Arouca. Porém, as negociações com o ministro da Saúde de Collor, o paranaense Alceni Guerra, abortaram os planos de entregar a instituição a um político clientelista das hostes “colloridas”, obtendo-se a indicação de um quadro de Manguinhos que todos respeitavam, o dr. Hermann Schatzmayr.

Homma transferiu-se para Brasília e assumiu a direção do Programa de Auto- Suficiência Nacional em Imunobiológicos, viabilizando, assim, o início da construção da nova planta industrial, cujo projeto havia sido engavetado.

> Não foi só Bio-Manguinhos. Nós tivemos oportunidade de alavancar recursos para a modernização do Instituto Butantã, em São Paulo, e do Tecpar, no Paraná. Os três institutos estavam pleiteando plantas de DTP. O país produzia muito pouco. Precisava de cinco milhões de doses, e produzia quinhentas mil. O Butantã teve prioridade em função da atividade que já desenvolvia, mas apresentou projeto parcial: só modernizaria a planta da vacina antitetânica. Ficou um projeto muito barato, que o Ministério da Saúde apoiou imediatamente. Nosso projeto era completo, com instalações e infra-estrutura novas. Ficou parecendo caro para eles, e o ministério deixou para trás. Com minha ida a Brasília, conseguimos liberar recursos, apenas uma parte dos recursos. Até hoje, dez anos depois, não ficou completo (Akira Homma, entrevista, 05.03. 2001, fita 1, lado A).

A crise econômica que pusera a perder os anos oitenta continuava a fazer estragos. No governo Collor, tomou corpo,

FOLHA DE S. PAULO — Sexta-feira, 15 de junho de 1990 — ciência G - 5

Fiocruz é modelo para repasse de tecnologia

Luiz Carlos David

Akira Homma, assessor da Fiocruz, mostra lote de vacinas contra sarampo fabricadas pelo instituto

CÁSSIO LEITE VIEIRA*
Da Reportagem Local

No próximo dia 20, chega ao Brasil uma equipe de pesquisadores da Universidade Tufts, de Massachusetts (leste dos EUA). Sua missão é estudar um caso bem-sucedido de transferência de tecnologia do Primeiro para o Terceiro Mundo. O alvo será a Fundação Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Rio de Janeiro. Há sete anos, o instituto produz vacinas contra sarampo com tecnologia vinda do Japão.

Um dos três cientistas da Tufts é uma brasileira. A engenheira bioquímica Ana Lages é pesquisadora-associada do Centro de Engenharia Biotecnológica da universidade. Além dela, virão o diretor-associado do centro, Allan Haberman, biólogo imunologista, e o químico escandinavo Olas Mabler, especialista em relações internacionais.

O projeto visa dois pontos distintos. O primeiro é um ''modelo geral'' de como transferir tecnologia para o Terceiro Mundo. Antes de generalizar, o grupo pesquisará casos específicos. O Brasil é um deles. O caso da Fiocruz despertou a atenção por suas condições peculiares: dispensou a interferência de empresas privadas.

Em agosto, as atenções estarão voltadas para Taiwan. Lá, a transferência de tecnologia para a fabricação de vacinas contra a hepatite B se deu em outras condições: o governo local se uniu a uma empresa privada. Dessa vez, Lages não participará. Em seu lugar vai Denis Simon, professor da Escola Fletcher de Direito e Diplomacia da Tufts, que também participa do projeto.

Com esse dois casos —e mais alguns, a serem definidos— o grupo espera provar sua outra hipótese: é possível transferir tecnologia dos países desenvolvidos para o Terceiro Mundo com vantagens para ambos os lados.

''Queremos fugir ao esquema doador-receptor'', diz Lages. Segundo ela, os modelos estão ''viciados'' na necessidade de integrar multinacionais ao processo. Lages explica as razões do projeto: ''Na verdade, é uma troca''. Para a pesquisadora, com a observação dos dois casos a equipe estará aprendendo como aconteceu —e poderá acontecer— o processo de transferência e adaptação de tecnologia.

Há divergências na equipe: Lages acha inconveniente a participação de empresas privadas e Haberman vê aí o caso ideal. ''Só os resultados finais comprovarão uma ou outra tese'', diz a brasileira. Para o início dos trabalhos de campo, a equipe construiu um diagrama ''provisório'' para entender os casos da Fiocruz e de Taiwan. O ''diagrama cebola'', como Lages o chama, tem pelo menos três variáveis: entradas, saídas e fatores (*veja ilustração nesta página*).

Ainda em agosto, após o estudo do caso de Taiwan, o grupo deverá organizar uma série de simpósios em Boston, Massachusetts. O evento contará com o apoio da Sociedade Norte-americana de Química e terá a participação de pesquisadores e de empresas de biotecnologia locais. ''Queremos mostrar aos empresários que, na transferência de tecnologia, há vantagens para todos'', diz Lages. O apoio financeiro para o projeto é da Fundação Nacional de Ciência dos Estados Unidos, e envolve um total de US$ 100 mil.

* Colaborou **ALVARO PEREIRA JÚNIOR**

Objetivo é aumentar produção

Da Reportagem Local

O projeto Tufts/Fiocruz implica mais do que observar o sucesso da aquisição tecnológica. Universidade e fundação discutirão um possível repasse de tecnologia. Hoje, a produção de vacinas pela Fiocruz é de 60 milhões de doses. No caso do sarampo, a cifra varia entre 15 e 20 milhões.

A intenção da Fiocruz é aumentar essa produção. A Universidade de Tufts tem uma solução parcial. Ela desenvolveu um sistema (bio-reatores) que simplica a produção em escala da vacina do sarampo. Enquanto a Fiocruz necessita de cerca de 400 garrafas de Roux —recipiente para a produção de tecidos celulares—, um simples bio-reator da Tufts substitui todas elas.

Segundo Ana Lages, em entrevista à **Folha** *dos EUA, a diferença entre um processo e outro é significativa quanto aos resultados finais. A matriz de crescimento celular é feita de fibras sintéticas. Sua superfície é pontuada por pequenos círculos. Isso faz com que a área onde os tecidos se desenvolvem seja muito maior. Nas garrafas de Roux (homenagem a Emile Roux, do Instituto Pasteur, na França) o crescimento ocorre em área bem menor. Segundo Akira Homma, a Fiocruz quer aumentar a produção para 30 milhões de doses anuais.* (CLV)

COMO ACONTECE O INTERCÂMBIO*

entrada / fatores / saída / produção de vacinas de sarampo pela Fiocruz

Exemplos de Entrada: financiamento da Agência Japonesa de Cooperação Internacional (Jica), da Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), da Organização Mundial de Saúde (OMS), do Ministério da Saúde (Brasil) etc.

Exemplos de fatores: mudança de governo, prioridades políticas, sistema de financiamento nacional, disponibilidade de capital internacional etc.

Exemplos de saída: desenvolvimento de recursos humanos, desenvolvimento de uma comunidade científica e tecnológica, política governamental de ciência e tecnologia, cortes de subsídios do governo como resultado de acordo com o Fundo Monetário Internacional (FMI), mortalidade infantil, política governamental de saúde pública etc.

INTERAÇÕES NA TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA

1) As entradas afetam os fatores de transferência de tecnologia
2) Esses fatores afetam a produção de vacinas de sarampo da Fiocruz
3) Fatores surgem como consequência da produção de vacinas pela Fiocruz
4) Esses fatores afetam as saídas
5) Feedback das saídas para as entradas

entradas → 1 → fatores de entrada → 2 → produção de vacinas de sarampo pela Fiocruz → 3 → fatores de saída → 4 → saídas → 5

*Metodologia que será usada pelos pesquisadores da Universidade Tufts (EUA) para estudo, o caso da transferência de tecnologia da vacina de sarampo do Japão para o Instituto Oswaldo Cruz.

OMS acha vacina da fundação excelente

Da Reportagem Local

''Natural''. É assim que Akira Homma, 50, assessor especial da presidência da Fiocruz, vê o processo bem-sucedido de transferência de tecnologia do Japão para o Brasil. ''Estamos nesse negócio desde o começo do século'', diz ele. Há 50 anos, o instituto já fabricava a vacina contra febre amarela.

Uma tentativa para transferir a tecnologia da vacina contra o sarampo aconteceu em 1978. As negociações foram entre o Instituto Merrieux (França) e a Fiocruz. Os processos repassados envolviam só as etapas finais da produção. ''Mas nossa meta era dominar todo o ciclo'', diz Homma. Na época, a Fiocruz tentou obter a totalidade do processo, mas se viu impedida. ''Ficaria uma fortuna'', diz o assessor.

Na mesma ocasião, o Japão acenou com a possibilidade de transferência. Em troca da cooperação técnica, os japoneses —através da Universidade de Osaka— difundiriam sua vacina. A ''ponte'' foi feita pela Agência de Cooperação Internacional Japonesa (Jica). Participaram também o Ministério da Saúde, a Financiadora de Estudos e Projetos e a Fundação Banco do Brasil.

Os contatos começaram em 1978. Dois anos depois, o acordo estava feito. Em 83, começou a produção das vacinas. O custo total chegou a US$ 6 milhões.

Em entrevista por telefone à **Folha**, de Washington (leste dos EUA), Ciro de Quadros, 50, assessor regional da Organização Mundial de Saúde, diz que a qualidade da vacina hoje fabricada pela Fiocruz é ''excelente, tão boa quanto qualquer outra produzida pelos países desenvolvidos''. Ele é diretor do Programa Ampliado de Imunização que fornece colaboração técnica, provisão e vigilância de vacinas, entre outros, para vários países. O programa foi fundamental para o teste da vacina brasileira.

No momento, a Fiocruz tem sua atenção voltada para a construção de um complexo industrial. Ele será o primeiro passo para a auto-suficiência na produção de vacinas no país. O custo total é avaliado em US$ 80 milhões, quatro a menos do que os gastos com importação das vacinas cubanas contra a meningite meningocócica do tipo B. (CLV)

Reprodução

Reportagem publicada no jornal *Folha de S. Paulo* divulgando a vinda de pesquisadores americanos ao país com o objetivo de estudar o modelo de transferência de tecnologia entre a Fiocruz e a Universidade de Osaka, no Japão, visando à fabricação da vacina contra o sarampo. Considerada pelo grupo como um episódio bem-sucedido, a investigação objetivava comprovar a hipótese segundo a qual o repasse de tecnologia entre países desenvolvidos e países periféricos poderia ser efetuado com vantagens para ambos os lados e com isso usar a experiência brasileira como modelo de transferência de tecnologia para países do Terceiro Mundo.
15 de junho de 1990.
Bio-Manguinhos/Fiocruz

Herman Schatzmayr
Coc/Fiocruz

como projeto de governo, a reforma do Estado segundo o conceito de "Estado mínimo", promovendo-se sua retirada de atividades econômicas outrora consideradas estratégicas, ao mesmo tempo que se abria completamente o país às importações e capitais estrangeiros, e se inaugurava o processo tortuoso e pouco transparente de privatização das estatais. Neste quadro de crise, ruína da indústria nacional e asfixia de recursos e investimentos públicos, "uma onda de ameaças e boatos" se abateu sobre a Fiocruz. Segundo Schatzmayr, "falava-se na existência de listas volumosas de funcionários que seriam demitidos, da desagregação completa da instituição, de cortes orçamentários, da descaracterização da estrutura decisória interna e dos riscos de decomposição do próprio ambiente de democracia e convívio institucional" (Mensagem da presidência à comunidade da Fiocruz, 21.12.1990).

Ao invés de entrar em colisão frontal com a reforma do Estado, como outras fundações e estatais, a Fiocruz buscou uma inserção coletivamente planejada no processo, que assegurasse o reconhecimento de sua importância para o desenvolvimento científico e tecnológico do país. A luta pela sobrevivência naquela conjuntura tão adversa traduziu-se num esforço intenso para forjar um planejamento estratégico que implicaria reestruturação e integração das unidades e redefinição de prioridades.[47]

No dia-a-dia, as unidades enfrentavam seus próprios problemas, que se agudizavam naquele ambiente conturbado. Embora houvesse conseguido ampliar o número de vacinas que produzia, através dos acordos de transferência de tecnologia firmados entre fins dos anos 1970 e meados dos anos 1980, Bio-Manguinhos enfrentava sérios problemas de ordem técnica, gerencial e financeira. A inflação galopante corroía os valores repassados pelo PASNI, antes que pudessem se traduzir em novos equipamentos e insumos. O desequilíbrio financeiro era agravado pela redução do orçamento da Fiocruz.

Máquina de envasamento de diluentes para vacinas; etapa de produção realizada por anos no Pavilhão Rockefeller e, atualmente, na Planta Industrial. Rio de Janeiro, RJ, 1994.
Foto: Jorge Carvalho
Ccs/Fiocruz

O modelo gerencial excessivamente verticalizado de Bio-Manguinhos, da Fiocruz e da burocracia federal emperrava a tomada de decisões.

Tema recorrente nas reuniões do Conselho Técnico Administrativo (CTA),[48] desde fins dos anos oitenta, eram os freqüentes atrasos na fabricação de vacinas — excetuando-se a antiamarílica — devido à falta de materiais e problemas de manutenção dos equipamentos. A participação de Bio-Manguinhos na produção nacional de vacinas despencou do patamar de 60%, em 1987-88, para 30% em 1995-96, superando 50% o índice de rejeitos da produção. Freqüentemente, a unidade não conseguia cumprir os prazos ou quantitativos das cotas a ela destinadas pelo PNI ou pela Secretaria de Ações Básicas de Saúde. Paradoxalmente, o declínio coincidia com um investimento de cerca de cinqüenta milhões de dólares na planta industrial, cuja construção se alongava por dificuldades técnicas e gerenciais.

Enquanto isso, as antigas instalações se tornavam cada vez mais desgastadas e obsoletas, comprometendo não apenas o atendimento às demandas do Ministério da Saúde como as boas práticas de fabricação. Ocorriam freqüentes atrasos na entrega de materiais por má qualidade de fornecedores, em virtude, também, da morosidade com que eram feitas as aquisições por licitação pública, por demora no repasse de verbas, tudo isso contribuindo para prejudicar o fluxo de produção de vacinas. A redução dos efetivos de Bio-Manguinhos acarretava sobrecarga de trabalho, agravando-se as interrupções na produção motivadas por problemas de manutenção dos equipamentos e das instalações.

Não eram só as instalações, equipamentos e recursos financeiros que estavam na agenda da crise. A estrutura organizacional de Bio-Manguinhos e sua inserção nas estruturas mais abrangentes da Fiocruz e do Ministério passaram a ser vistos como importante entrave ao bom funcionamento da unidade. Com a saída de Akira Homma, após 13 anos de direção (1976-89), Otávio Francisco Pinheiro de Oliva assumiu a árdua tarefa de devolver à unidade sua condição de grande produtora de vacinas, tornando-a mais "moderna, autônoma, ágil e com real capacidade de honrar os compromissos assumidos".[49] Em carta aos comandados, o novo diretor analisava a situação que teriam de enfrentar em termos que deixavam entrever o estado preocupante de ânimo que tomara conta de Bio-Manguinhos:

O presidente da Fiocruz, Carlos Morel, e o diretor de Bio-Manguinhos, Otávio Oliva, examinam máquina de rotulagem e embalagem de frascos de vacinas. Instalada inicialmente no térreo do Pavilhão Rocha Lima, funciona hoje na Planta Industrial. Rio de Janeiro, RJ, cerca de 1993.
Foto: Jorge Carvalho
Ccs/Fiocruz

> Depois de um longo período de crescimento, que permitiu que fosse projetada para todo o país e para o exterior nossa imagem de uma unidade capaz de grandes feitos, através de uma indiscutível capacidade de absorver e pôr em prática novas tecnologias de produção, ... caímos, sem dúvida, numa fase de grandes dificuldades, e de aparente desmotivação, em conseqüência talvez de nossa estrutura emperrada que, por razões de ordem conjuntural, nos levaram a permanecer em um patamar muito aquém de nossa real capacidade de trabalho, e não fazendo uso da experiência adquirida por nossos técnicos nestes últimos anos (idem).

Otávio Oliva tentou restaurar a capacidade criativa e produtora de Bio-Manguinhos através da descentralização administrativa, concedendo maior autonomia aos departamentos. Durante sua gestão (1989 a 1992), a unidade parece haver estado imersa em contínua convulsão administrativa. A estrutura hierárquica e a tomada de decisões sobre questões de longo prazo e sobre o cotidiano são assuntos freqüentemente debatidos no Conselho Técnico Administrativo. A estrutura existente é apontada como responsável pelo engessamento dos departamentos. Logo na primeira reunião do CTA, em 18 de abril de 1989, foi proposta a descentralização das decisões, argumentando-se que as atividades de Bio-Manguinhos estavam interligadas tão estreitamente que os problemas de um departamento inviabilizavam ou retardavam o desempenho dos demais. Recém-empossado, Oliva confessou-se surpreso com o número de problemas acumulados que aguardavam solução do diretor, muitos dos quais poderiam ser solucionados no âmbito dos departamentos (Ata da reunião da 1ª sessão do Conselho Técnico Administrativo de Bio-Manguinhos do ano de 1989, 18.04.1989, p.6).

Em 1989, Oliva incumbiu uma comissão integrada por Fernando Lopes, gerente do Projeto da Planta Industrial, João Quental, do Departamento de Qualidade, e outros técnicos de preparar um novo projeto de regimento interno. A crise atingiu o auge na gestão de João Quental (1993-97), que foi a que mais sofreu com a falta de autonomia e dinamismo de Bio-Manguinhos. Em documento preparado às vésperas do II Congresso Interno da Fiocruz, em 1993, seus funcionários denunciaram a situação nos termos mais eloqüentes:

> Apesar de toda qualificação tecnológica e operacional, as condições gerais de trabalho vêm sendo mantidas apenas à custa de esforços contínuos de intercooperação de diferentes grupos operacionais, única maneira que ultimamente temos encontrado para manter o quantitativo e a qualidade do que produzimos, apesar de não estarmos conseguindo manter a eficácia da operação como um todo, em função da crescente degradação dos meios de trabalho de que dispomos... Esta situação de extrema dificuldade ... não mostra sinais de ser passageira, arrastando-se já ao longo de vários anos. ... tais problemas estão provocando o desgaste de todos nós, minando nossa alegria de trabalho e causando crescente desânimo e desinteresse de colegas outrora ativos e participativos. ... Incontáveis e repetitivos planos de recuperação e reforma de nossos ambientes de trabalho e equipamentos têm sido escritos, discutidos e compromissados a serem realizados, e nunca o são.[50]

As reformas neoliberais em curso vinham acompanhadas de um discurso amplamente propagado pelos meios de comunicação, que depreciava a utilidade e competência dos servidores de empresas e fundações públicas, lubrificando retoricamente seu desmonte. Reagindo a este estado de coisas, inclusive à idéia que chegou a ser aventada no Conselho Deliberativo da Fiocruz, de fechamento de Bio-Manguinhos, seus funcionários lançaram-se à defesa da unidade, procurando mostrar que seus problemas não eram decorrência da realização de uma atividade que seria estranha à instituição ou ao próprio aparelho do Estado. Em documento apresentado ao II Congresso Interno, propuseram que fosse criada uma fundação ou estrutura similar que unificasse as áreas de produção — Bio-Manguinhos, Far-Manguinhos e Biotério —, dotando-as de autonomia financeira e mecanismos políticos e administrativos ágeis para que pudessem cumprir de forma eficaz os objetivos para os quais tinham sido criadas.[51]

Lê-se no documento de Bio-Manguinhos:

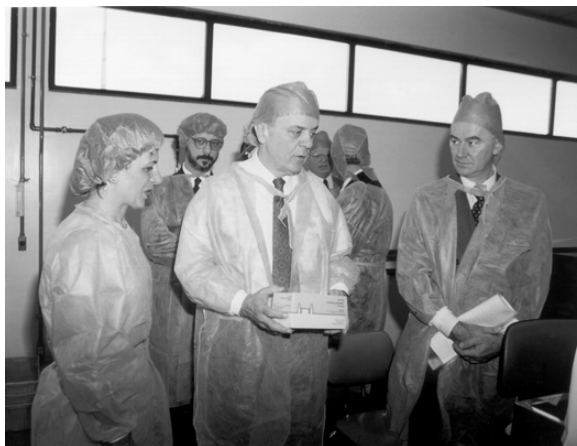
> As causas básicas de nossas dificuldades parecem ter raízes na falta de reinvestimento e no engessamento jurídico-administrativo

a que está submetido o setor público, tornando-o incompatível com o bom desempenho de suas atividades de produção. Estruturas centralizadas, pouco poder decisório, impossibilidade de captar e gerir adequadamente recursos, perda de pessoal sem possibilidade de contratação, sistema de compras de materiais e serviços inoperantes são algumas das mazelas com que convivemos no dia-a-dia, e que se já são exasperantes para as unidades de ensino e pesquisa, nas unidades de produção provocam prejuízos diários de milhões de cruzeiros, inviabilizando literalmente nossa proposta de trabalho (idem, p. 3).

Os problemas assinalados estavam levando Bio-Manguinhos a uma situação de descrédito pelos organismos nacionais e internacionais — "que nos discriminam quando da distribuição de recursos repassados mediante convênios, ou mesmo, quando de licitações internacionais para o fornecimento de vacinas, quando muitas vezes oferecemos preços menores, mas não a agilidade requerida pelos compradores".

Essas advertências não eram retóricas. Os estrangulamentos que levavam ao colapso aquele e outros produtores públicos de imunobiológicos eram percebidos pelos organismos internacionais que patrocinavam os programas ampliados ou nacionais de imunização.

Em setembro de 1990, a Organização Mundial de Saúde, a Fundação Rockefeller, o Banco Mundial e as Nações Unidas, através do PNUD e do Unicef, promoveram em Nova York o *World Summit for Children,* com o objetivo de discutir em que medida fora alcançada a meta estabelecida em fins dos anos 1970 para o Programa Ampliado de Imunizações da OMS: cem por cento de cobertura vacinal em todos os países até 1990. A conferência reconheceu que houvera avanços importantes, mas lançou um manifesto que resultou na criação do *Children's Vaccine Initiative* (CVI), ainda sob os auspícios da OMS. Seria uma coalização de interesses e compromissos pactuados entre diversos países para fortalecer o PAI através de algumas iniciativas básicas. Primeiramente, o aprimoramento das vacinas existentes e desenvolvimento de novas vacinas que pudessem ser administradas em dose única, em período próximo ao nascimento das crianças. Far-se-ia um esforço para

O ministro da Saúde, José Serra, descerrando a placa de inauguração da nova Planta Industrial de Bio-Manguinhos, ao lado do presidente da Fiocruz, Elói Garcia. Rio de Janeiro, RJ, outubro de 1998.
Vídeo Inauguração da Planta Industrial/Vídeo Saúde/Fiocruz

Inauguração de parte do Complexo Industrial de Vacinas de Bio-Manguinhos (o Centro de Processamento Final de Imonobiológicos) e assinatura do contrato com a SmithKline Beecham para a transferência da tecnologia de produção da vacina Hib, em maio de 1998. Da esquerda para a direita: Maria da Luz Fernandes Leal, o ministro da Saúde, José Serra, e Jean Stéphenne, diretor geral da SmithKline. Na foto de baixo, Akira Homma acompanha o ministro na visita às novas instalações no *campus* de Manguinhos.
Bio-Manguinhos/Fiocruz

Vista aérea da área e espaço edificado do Complexo Tecnológico de Vacinas da Fiocruz. Rio de Janeiro, RJ, 1997.
Foto: José Daniel Tardioli/Aerocolor Fotografias Aéreas Bio-Manguinhos/ Fiocruz

conferir maior termoestabilidade às vacinas em uso e para prover de imunizantes aquelas doenças que continuavam inacessíveis ao programa, buscando-se torná-los alcançáveis pelos países menos desenvolvidos (WHO/CVI, 1991).

A preocupação com a capacidade e qualidade de produção de vacinas desses países levou à formação de um grupo de trabalho que analisou também a situação do Brasil. Seus delegados haviam participado das discussões que resultaram na criação do CVI, destacando-se o ex-diretor de Bio-Manguinhos, Akira Homma, que era consultor da OPAS para produtos biológicos. Homma também participava de um grupo de trabalho desta organização que elaborava, na mesma época, proposta de criação de um sistema de apoio à produção de vacinas na América Latina, denominado Sistema Regional de Vacunas (SIREVA), que não chegou a se constituir (WHO, 1991b). O relatório da comissão do CVI, apresentado em 1994, abordava muitos daqueles pontos levantados no CTA de Bio-Manguinhos (WHO/CVI, 1994, p. 47).

> O *status* legal de Bio-Manguinhos é considerado o maior obstáculo para operar eficientemente sua planta de grande escala de produção de vacinas. As principais questões são: o não pagamento direto das receitas provenientes das vendas a Bio-Manguinhos, o sistema centralizado de compras de mercadorias e a política uniforme de pessoal da Fiocruz. Uma maior descentralização da autoridade e da autonomia da unidade de produção é recomendada para garantir a flexibilidade gerencial requerida à alavancagem da capacitação dos recursos humanos críticos para o término e operação da nova planta, e para melhorar o desempenho geral da produção...

Documento posterior do CVI (1995 apud Gadelha et al., 1997, p. 5) analisou as organizações públicas produtoras de imunobiológicos de países em desenvolvimento, e recomendou que se aparelhassem para absorver e implementar processos tecnológicos modernos, aprimorar o controle de qualidade, definir e cumprir planos de ação de longo prazo. Além de precisarem modernizar seus processos produtivos, estas organizações requeriam modelos de gestão mais parecidos com os da iniciativa privada, sem que isso implicasse trair sua missão de atender às necessidades de saúde pública de seus países.[52] Documento elaborado pela OPAS e OMS, na mesma época (WHO/OPAS, 1995), chamava a atenção para os mesmos problemas: os laboratórios públicos produtores de vacinas precisavam de autonomia, flexibilidade administrativa e melhor gestão de suas atividades, o que poderia ser conseguido através de várias fórmulas jurídicas e institucionais.

Em assembléia geral realizada em 15 de agosto de 1997, os funcionários de Bio-Manguinhos discutiram o novo modelo de gestão proposto pelo Conselho Deliberativo da unidade, que foi aprovado quase na íntegra, "excetuando-se o item referente à composição do Conselho Superior de Administração, que seria objeto de discussão posterior, e definido quando da elaboração do novo Regimento Interno da Unidade" (Ata da assembléia geral de Bio-Manguinhos, 15.08.1997). Em 10 de outubro, o Conselho Deliberativo da Fiocruz ouviu a defesa feita por Carlos Grabois Gadelha, da Assessoria de Planejamento, acerca da "Proposta de um novo modelo de gestão para Bio-Manguinhos". Ela foi melhor estruturada em documento elaborado em seguida por um grupo de trabalho formado por Gadelha, Akira Homma, Aroldo Leal da Fonseca, João Quental, José Gomes Temporão, Marcos Mandelli, Maria Celeste Emerick, Mário Cruz e Otávio Oliva.

O documento intitulado *Reforma, fortalecimento do Estado e legitimidade social: proposta de um novo modelo de gestão para Bio-Manguinhos* (Gadelha et al., 1997, pp. 7-8) enfatizava as peculiaridades daquela unidade de produção, reivindicando para ela maior autonomia e flexibilidade "inclusive no que diz respeito à sua política econômica, financeira e de recursos humanos". Em contrapartida, o controle e planejamento estratégico de suas atividades seriam mais rigorosos. Bio-Manguinhos queria dispor livremente dos recursos que arrecadava e se dispunha a abrir mão dos recursos do Tesouro que a Fiocruz repassava, comprometendo-se até a pagar-lhe *royalties* sobre os resultados líquidos de suas atividades.

O documento considerava inadequado para Bio-Manguinhos o modelo gerencial que convinha às organizações de pesquisa e ensino, isto é, à maioria das unidades da Fiocruz.

As formas colegiadas de gestão e a escolha, por eleição, dos dirigentes deviam ser substituídas por "formas hierarquizadas de comando e controle; agilidade no processo decisório; participação estratégica do corpo de funcionários, envolvendo definição de metas e compromisso com os resultados" (ibidem, pp. 6-7). A administração da unidade devia ser feita por "contrato de gestão", assumindo o postulante ao cargo o compromisso com as metas de produção estabelecidas, "sendo um contra-senso a existência de diretorias que operem com mandato fixo, independentemente do desempenho atingido".

O novo regimento foi aprovado pela unidade em 6 de janeiro de 1998. Maria da Luz Fernandes Leal, escolhida para um mandato provisório, e Akira Homma, então vice-presidente de Tecnologia da Fiocruz, o defenderam no Conselho Deliberativo da instituição, em 10 de março do mesmo ano. Enfrentaram com sucesso a objeção de que os futuros diretores não poderiam ter direito a voto naquele fórum, por não serem eleitos como os demais conselheiros. Não obstante o regimento da Fiocruz determine que decisões concernentes ao funcionamento das unidades sejam aprovadas em congresso interno, em 12 de março de 1998 o Conselho Deliberativo aprovou o novo Regimento de Bio-Manguinhos (Ata do CD da Fiocruz de 10.03.1998).[53]

A contratação de Marcos de Oliveira para dirigir a unidade, com um estilo de administração mais empresarial, não pôde deixar de suscitar comparações com a época em que a Fiocruz foi administrada pelo economista Vinícius da Fonseca, igualmente estranho às fileiras de onde tradicionalmente provinham (e provêm) os dirigentes da instituição. Como vimos, Bio-Manguinhos nasceu atrelado a uma estratégia de parcerias com a indústria privada, mas a transferência de tecnologias de produção de vacinas se interrompera na primeira metade da década de 1980, cessando as inovações em seu leque de produtos. As vacinas que produzia baseavam-se em tecnologias antigas, muitas já ultrapassadas, e eram produtos de preço baixo, que não dariam margem aos investimentos necessários para tornar Bio-Manguinhos auto-sustentável.

Desde o início dos anos 1990, vinha mantendo conversações com grandes laboratórios internacionais, em busca de novas parcerias que permitissem a transferência de vacinas mais modernas, como a tríplice viral sarampo, cachumba e rubéola (vacina MMR) ou contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), uma vacina polissacarídica conjugada a uma proteína, vacina de última geração. Em abril de 1998, Homma organizou no Rio de Janeiro um seminário internacional sobre produção e desenvolvimento de vacinas, reunindo instituto brasileiros, cientistas e representantes de grandes laboratórios privados internacionais. Estes foram unânimes: não se dispunham a transferir tecnologias de última geração para entidades públicas; a relação dos grandes laboratórios com elas só seria viável mediante *joint-ventures*, que lhes assegurassem participação majoritária no capital e o controle da tecnologia. Ainda assim, prosseguiu a busca de nova parceria. Homma, Oliveira e Figueira Barbosa fizeram um périplo pelo Japão e pela Europa, visitando laboratórios e estudando caminhos para obter a tecnologia de produção da MMR e da Hib. Possuíam alguns trunfos importantes: um centro de liofilização de vacinas de grande capacidade, o CPFI, já construído e em vias de ser posto em operação; uma política governamental de imunizações estável e de grande porte e um dos maiores mercados do mundo para vacinas infantis. O governo estava incluindo a Hib no calendário de vacinação infantil, o que significaria a compra de mais de 12 milhões de doses anuais, e o ministro da Saúde, José Serra, havia assegurado que a prioridade seria para o produto nacional. Este valioso mercado era uma presa por demais tentadora e, assim, uma aliança foi finalmente estabelecida com a SmithKline Biologicals, incluindo a transferência completa da tecnologia de uma vacina de última geração e alto valor agregado, a vacina contra a Hib. O presidente da SmithKline veio ao Brasil, em novembro de 1998, para assinar o acordo, na mesma data em que Serra inaugurava as instalações do CPFI.

O acordo com a SmithKline, um dos dois maiores fabricantes de vacina do mundo, deu frutos quase imediatos. Já no início de 1999, um time de técnicos de Bio-Manguinhos

deslocou-se para a Bélgica a fim de conhecer as instalações, a metodologia de fabricação e as técnicas de controle de qualidade da Hib. Por outro lado, técnicos da empresa belga vieram ao Brasil para recomendar as modificações que teriam de ser feitas no CPFI para o início da primeira fase da transferência de tecnologia. No segundo semestre de 1999, 18 lotes da nova vacina foram formulados, liofilizados e embalados no Rio de Janeiro, e entregues ao PNI.

A aliança com a SmithKline e o acesso a uma tecnologia de ponta tiveram impactos profundos em Bio-Manguinhos, possibilitando uma série de iniciativas. A idéia de se produzir DTP foi definitivamente enterrada. O Instituto Butantã e o Tecpar tinham projetos semelhantes e capacidade para suprir inteiramente o mercado nacional. O prédio já construído para a produção dessa vacina foi adaptado à Hib e a outras vacinas bacterianas conjugadas. A nova vacina e o crescimento concomitante da produção da antiamarílica (que examinaremos adiante) propiciaram considerável aumento na arrecadação de Bio-Manguinhos, viabilizando um ambicioso plano de recuperação de sua infra-estrutura laboratorial, desgastada por anos de manutenção inadequada e insuficiente atualização tecnológica. O valor das vacinas entregues ao PNI saltou de 18 milhões de reais em 1998, para 80 milhões em 1999 e 90 milhões em 2.000.

O acordo com a SmithKline reavivou na Fiocruz o temor de uma possível privatização de Bio-Manguinhos**.** Para abortar especulações, o novo diretor fez questão de deixar clara sua posição a esse respeito:

> Em primeiro lugar, vacinação deve ser responsabilidade do Estado, sobretudo no Brasil, por suas condições socioeconômicas e epidemiológicas. ... Ter Bio-Manguinhos dentro do aparelho do Estado é a garantia da disponibilidade de vacinas a baixo custo. Em segundo lugar, ... como não há grupos nacionais privados capazes de assumir esta área, privatização seria sinônimo de desnacionalização. Muito provavelmente a produção local seria interrompida, ficando aqui apenas as atividades de finalização, como envase, liofilização e embalagem. ... Em terceiro lugar, o Brasil tem condições epidemiológicas típicas de climas tropicais e necessita de vacinas que nem sempre são do interesse das indústrias de países de zonas temperadas, onde se concentra a maior capacidade de pesquisa e produção mundial. ... É possível que esta idéia de privatizar Bio-Manguinhos tivesse prosperado à época em que os resultados obtidos pelo instituto eram insatisfatórios, o que levou algumas pessoas a defenderem até mesmo seu fechamento. Nos dias de hoje, em meio a um processo de mudança que tem apresentado resultados positivos e promissores, ela é simplesmente inaceitável (Carta do diretor ao *Jornal Bio-Notícias* - Informativo do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, fevereiro de 2000, nº 7).

A nova administração mudou a metodologia de planejamento. Gerado de maneira participativa, cobre agora um período de quatro anos, de maneira a coincidir com o planejamento plurianual do governo federal. As novas metas passaram a ser negociadas, ano a ano, de acordo com os resultados obtidos no período anterior e a evolução da conjuntura. Um Termo de Compromisso de Gestão assinado pelos dirigentes da Fiocruz e de Bio-Manguinhos fixa as responsabilidades mútuas com relação à unidade e as metas anuais a serem atingidas.

A estrutura organizacional foi repensada, atacando-se com vigor a melhoria das atividades meio. Foram reformulados e reequipados o Departamento de Manutenção, a Divisão de Suprimentos e o Setor de Informática, que modernizou os sistemas e equipamentos do instituto. Foram criados um comitê clínico e uma assessoria médica para acompanhar os estudos da fase IV das vacinas de Bio-Manguinhos, inclusive os eventos adversos que pudessem ocorrer. Outra assessoria passou a cuidar dos aspectos relativos à segurança do trabalho e ao meio ambiente. A Garantia de Qualidade teve suas estruturas reformuladas e seu quadro ampliado. O conceito de validação de equipamentos e processos tornou-se uma rotina generalizada, instalando-se o Laboratório de Metrologia e Validação (LMV) no prédio do CPFI, com o equipamento e instrumental necessários para dar cabo dela. No início de 2001, as operações de Bio-Manguinhos passaram a ser acompanhadas pela equipe das Boas Práticas de Fabricação, cuidando o pessoal da

Garantia de Qualidade de fazer a auditoria periódica de todos os laboratórios e seções.

Na opinião de Akira Homma (entrevista, 05.03. 2001, fita 1, lado A), Oliveira

> cumpriu com uma das questões colocadas, que era busca de uma gestão profissional. Ele veio de fora, sem estar contaminado, e consegue ver as coisas sem paixão. Muitas vezes, você, que está lá dentro, completamente envolvido, não consegue mudar. Diminuímos, corrigimos as questões técnicas, as próprias pessoas mudaram. Saímos daquela curva descendente e subimos realmente. Bio-Manguinhos teve em 1999 uma produção recorde, mais de cem milhões de doses produzidas em um ano, somando tudo. Para isso contribuiu a maior demanda de vacinas contra poliomielite e febre amarela. Somando tudo deu uns 120 milhões, coisa inédita para Bio-Manguinhos.

A relação da unidade com seu "mercado" modificou-se. O Brasil compra mais da metade do volume de vacinas de toda a América Latina. Em 1997, a CEME foi fechada em virtude de corrupção nas licitações de medicamentos e vacinas. Até assassinatos houve em Brasília envolvendo a disputa entre fornecedores internacionais e seus *lobbies* internos. A firma que se considerava lesada entrava com sucessivos recursos, paralisando o suprimento de vacinas. Tais dificuldades levaram o ministério a negociar, através da Funasa, com o Fundo Rotatório da Organização Pan-Americana de Saúde. Em 1997, já importou quantidade substancial de vacinas por esse meio. Em 2000, medida provisória do governo autorizou o ministério a suprir suas necessidades junto a entidades internacionais, legitimando este mecanismo de compra (Akira Homma, entrevista, 07.03. 2001, fita 3 , lado A).

O Programa de Auto-Suficiência em Imunobiológicos submergiu ao peso de críticas consensuais de que se limitara a financiar obras e equipamentos, sem uma visão estratégica da necessidade de capacitar tecnológica e gerencialmente os laboratórios nacionais para que enfrentassem o recrudescimento da competição internacional associada ao desenvolvimento acelerado de novas tecnologias aplicáveis aos imunobiológicos. Até alguns anos atrás, os laboratórios públicos reuniam-se com certa regularidade. Fazia parte do programa de auto-suficiência discutir a situação de cada um. Este fórum esvaziou-se, mas ainda acontece, no segundo semestre do ano, uma reunião formal, convocada pela FUNASA, CENEPI e PNI, que apresentam a demanda nacional de vacinas para que os laboratórios públicos avaliem sua capacidade de atendê-la.

O atual ministro da Saúde, José Serra, deixou de investir na auto-suficiência de imunobiológicos. Considera importante que o país tenha capacidade de produzir vacinas, não importa se em laboratórios privados ou públicos, e em geral compra o que produzem, mas a prioridade é a aquisição do que os progamas nacionais exigem pelos preços internacionais reduzidos do fundo rotatório da OPAS, ou das licitações do Unicef.

Calibração de balanças de precisão, utilizadas na pesagem das matérias-primas presentes no preparo de soluções e na pesagem de embriões. Fiscalização realizada por funcionário do Programa de Avaliação do Departamento de Qualidade do Laboratório de Metrologia e Validação/LMV de Bio-Manguinhos. Rio de Janeiro, RJ, 2000.
Foto: Adriano Campos
Bio-Manguinhos/Fiocruz

O volume de vacinas importadas está decrescendo, porque os laboratórios públicos têm aumentando sua capacidade de produção. "A DTP, o Butantã começou a entregar. Bio-Manguinhos vem entregando parte importante da poliomielite, ainda que importe o concentrado viral. Num certo momento quase suspendemos esta produção, porque, economicamente, não dá quase retorno, mas estrategicamente é importante para a FUNASA ter um estoque para regular o suprimento" (idem).

Os técnicos de Bio-Manguinhos identificam ainda diversos pontos de estrangulamento, mas reinam entre eles o otimismo e a convicção de que reencontraram uma trajetória ascensional. Há vários indícios de que os ventos sopram nessa direção: o aumento da produção e do faturamento, a progressiva adequação às boas práticas de fabricação e a conseqüente melhoria da qualidade dos produtos, o acordo de transferência da tecnologia da vacina contra *Haemophilus influenza b*, com a SmithKline Beecham, e a renovação do acordo com o Biken para a transferência da tecnologia da vacina contra a rubéola, que poderá viabilizar a vacina dupla viral (sarampo e rubéola), ou mesmo a tríplice (MMR).

A transferência de tecnologia da vacina HIB despertou o interesse da OMS, que convidou Bio-Manguinhos a participar de uma reunião do GAVI, entidade criada em 1999 para fomentar o desenvolvimento mundial da imunização infantil. O tema em pauta, em fins de novembro de 2000, era o apoio a programas de imunização em países em desenvolvimento, através de acordos de transferência de tecnologia, e Bio-Manguinhos era um modelo que merecia ser examinado (*Jornal Bio-Notícias*, out. /nov. 2000, nº 13)

A parte da nova planta industrial destinada às operações de finalização da produção de vacinas entrou em operação, finalmente. A Central de Liofilização servirá para as vacinas virais e bacterianas.

> Já serve à da febre amarela, mas outras vacinas como sarampo, cachumba, rubéola deverão ser liofilizadas lá. O plano diretor de Bio-Manguinhos só estará completo quando tivermos as pernas que faltam: vacinas virais, controle e garantia de qualidade, desenvolvimento tecnológico, que não tem lugar próprio ainda. Na verdade, nunca estará completo, porque a tecnologia está mudando tanto que a gente tem que estar sempre preparado para enfrentar novas tecnologias. É possível que ocupem menos espaço, ainda que venham a requerer equipamentos mais sofisticados. Sem dúvida nenhuma, vamos precisar de um planta para vacinas virais e todo um complexo para controle e garantia de qualidade e para desenvolvimento tecnológico. Isso já estava claro há vinte anos atrás!" (Akira Homma, entrevista, 05.03. 2001, fita 1, lado A).

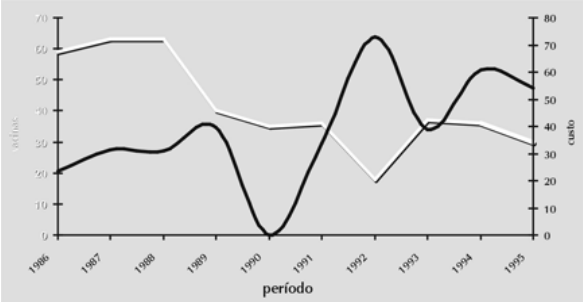
Assinatura do convênio de transferência de tecnologia de produção de vacinas contra rubéola entre a Fiocruz e o Instituto Biken, da Universidade de Osaka, no Japão. Nesta ocasião estiveram presentes Eloi de Souza Garcia, presidente da Fiocruz, Akira Homma, vice-presidente de Tecnologia, Marcos de Oliveira, diretor de Bio-Manguinhos, e os membros da comissão japonesa representada pelos professores Shigeharu Ueda, diretor do Instituto Biken, Massahiko Mutai e Yasushi Higashi. Rio de Janeiro, RJ, julho de 2000.
Foto: Gisele Corrêa
Bio-Manguinhos/Fiocruz

Produção de vacinas de Bio-Manguinhos - 1981 a 2000

VACINAS	TOTAL	Febre Amarela	Febre Amarela	Febre Amarela	Sarampo	Sarampo	Sarampo	Sarampo	Meningite C	Meningite AC	Cólera	Febre Tifóide	Febre Tifóide	Haemophilus Influenzae	Poliomielite	Poliomielite
APRESENTAÇÃO		5 doses	50 doses	200 doses	1 dose	5 doses	20 doses	50 doses	50 doses	50 doses	40 doses	40 doses	100 doses	5 doses	20 doses	25 doses
PERÍODO	Vacinas															
1981	29 518 240	-	-	10 636 100	-	-	-	15 568 600	3 000 000	-	200 640	-	112 900	-	-	-
1982	15 872 475	-	-	7 435 000	-	5 046 115	-	-	3 000 000	-	91 360	-	300 000	-	-	-
1983	16 984 216	-	2 714 050	-	617 546	6 097 000	4 078 700	-	3 000 000	-	73 720	-	403 200	-	-	-
1984	39 394 793	-	17 428 450	-	1 897 743	10 313 060	6 056 960	-	3 000 000	-	118 040	364 640	215 900	-	-	-
1985	42 016 588	-	20 892 400	-	1 969 988	8 099 940	727 540	-	3 000 000	-	63 200	1 000 000	-	-	6 263 520	-
1986	54 993 700	-	24 200 000	-	1 749 260	10 829 800	8 140 740	-	3 000 000	-	200 000	300 000	-	-	6 573 900	-
1987	69 878 512	-	39 238 600	-	342 972	14 392 080	8 614 060	-	3 000 000	-	100 000	100 000	-	-	4 090 800	-
1988	39 360 542	-	20 870 950	-	4 976 182	5 438 860	240 000	-	3 069 950	-	127 440	273 600	-	-	4 363 560	-
1989	25 423 970	-	1 356 600	-	-	10 765 270	2 370 000	-	5 000 300	-	0	-	-	-	5 931 800	-
1990	34 593 465	-	14 016 100	-	-	12 632 525	1 135 760	-	6 572 600	-	92 200	144 280	-	-	-	-
1991	30 196 900	-	9 718 000	-	-	15 177 000	-	-	5 081 900	-	52 000	50 000	118 000	-	-	-
1992	26 673 200	-	15 853 450	-	-	4 208 450	-	-	6 385 100	-	60 160	-	166 040	-	-	-
1993	20 000 000	-	20 000 000	-	-		-	-		-	-	-	-	-	-	-
1994	37 320 000	-	18 976 000	-	-	6 071 000	-	-	3 131 000	-	-	-	-	-	-	9 142 000
1995	9 455 000	181 000	3 132 000	-	-	4 259 000	-	-	1 883 000	-	-	-	-	-	-	0
1996	29 238 000	-	22 347 000	-	-	1 802 000	-	-	649 000	-	-	-	-	-	-	4 440 000
1997	49 952 000	-	20 801 000	-	-	4 414 000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24 737 000
1998	104 293 000	-	54 308 000	-	-	5 009 000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	44 976 000
1999	138 982 000	623 000	92 621 000	-	-	8 067 000	-	-	-	-	-	-	-	7 514 000	-	30 157 000
2000	49 665 000	6 849 000	18 718 000	-	-	10 484 000	-	-	-	505 000	-	-	-	13 109 000	-	-

Fonte: Bio-Manguinhos

Obs: Não obtivemos informações da produção de vacinas para o ano de 1993, com exceção da febre amarela.

Participação de Bio-Manguinhos na produção nacional de vacinas e em seu custo em US$ - 1986 a 1995

Fonte: Gadelha, Temporão e Girafa (1997)

Vacinas produzidas e seus custos em US$ em Bio-Manguinhos e no país - 1986 a 1995

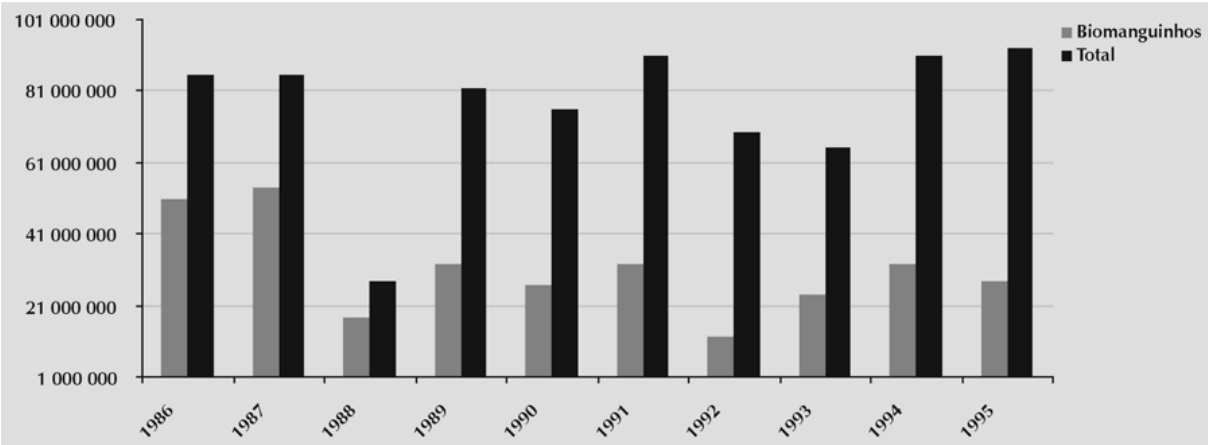
	Vacinas Produzidas			Recursos Repassados em US$		
	A	B	B/A %	C	D	D/C %
PERÍODO	Total	Bio-Manguinhos		Total	Bio-Manguinhos	
1986	85 636 271	50 525 400	59	6 751 557	1 589 595	24
1987	85 335 873	53 761 600	63	7 003 073	2 208 315	32
1988	27 685 798	17 442 053	63	9 845 527	3 067 579	31
1989	81 888 238	32 755 295	40	13 367 624	5 288 519	40
1990	75 767 443	26 518 605	35	3 031 338	0	0
1991	90 797 514	32 687 105	36	15 619 535	5 293 482	34
1992	69 289 806	12 472 165	18	9 339 618	6 817 289	73
1993	65 089 743	24 083 205	37	14 722 063	5 694 045	39
1994	91 091 417	32 792 910	36	21 833 074	13 235 962	61
1995	92 798 333	27 839 500	30	22 388 985	12 093 533	54

Fonte: Gadelha,Temporão e Giraffa (1997)

Quadro de indicadores de Bio-Manguinhos

Quadro de indicadores de Bio-Manguinhos	1996	1997	1998	1999	2000
Desempenho operacional					
Produção de vacinas, milhões de doses	15,0	51,1	105,8	119,5	80,0
Produção de reagentes, milhões de reações	2,2,	1,8	2,0	2,1	2,1
Comprimento do objetivo social					
Atendimento à demanda estatal de vacinas	8	17	44	38	29
Recursos humanos					
Custo de pessoal na receita líquida (%)		77	43	15	15
Faturamento líquido por empregado (R$)	11.744	27.753	50.239	151.539	191.667
Índice de desenvolvimento de RH (%)		0,9	0,8	1,3	1,7
Desenvolvimento técnológico					
Número de produtos novos lançados	3	2	0	2	5
Índice de P & D		1,0	1,1	1,6	1,7
Qualidade e segurança					
Taxa de freqüência de acidentes com afastamento				5	5
Auto-sustentabilidade					
Parte do custo total na receita líquida	3,2	1,5	1,1	1,0	0,92

Fonte: Bio-Manguinhos, Relatório anual de atividades 2000, p. 7.

Produção de vacinas, total do Brasil e de Bio-Manguinhos - 1986 a 1995

Fonte: Programa de auto-suficiência em imunológicos - MS.

A vacina contra a febre amarela vinte anos atrás...

Em 1975, quando Vinicius da Fonseca assumiu a presidência da Fiocruz, o Laboratório de Febre Amarela (LAFA) produzia cerca de dez milhões de doses de vacina por ano, o equivalente a 80% da produção mundial. Os 20% restantes eram cobertos por outros 11 fabricantes reconhecidos pela Organização Mundial de Saúde. A Fiocruz supria principalmente as necessidades do país — combate aos surtos de febre amarela silvestre e vacinação rotineira de viajantes — e exportava para países da América do Sul, com regularidade, e para países africanos, europeus e até mesmo asiáticos, com bastante freqüência.

Os materiais e equipamentos do LAFA eram ainda obtidos, em larga medida, graças àquele acordo de cooperação firmado em maio de 1950 com a Organização Pan-Americana da Saúde, como forma indireta de pagamento às vacinas fornecidas aos países membros. Uma emenda ao convênio, em vigor desde julho de 1971, elevara a contribuição da OPAS de dez mil para 15 mil dólares anuais. Quando Vinicius da Fonseca assumiu a direção da Fiocruz, o convênio, que estava em vias de expirar, foi prorrogado por mais um ano, em 6.11.1975, subindo a contribuição da OPAS para quarenta mil dólares. Fonseca julgou mais vantajosa a venda direta das vacinas a todos os clientes, já que a Fiocruz readquirira o direito de recolher a seus cofres os recursos arrecadados com a comercialização de seus produtos. (Em 1980, o preço tinha ido além de 0,05 dólares por dose no Brasil e para cerca de 0,12 dólares na Colômbia.)

A OPAS absorvia habitualmente um milhão de doses por ano para o "Programa Continental da Febre Amarela". Em 1976, o Laboratório de Febre Amarela forneceu quatro milhões de doses ao Ministério da Saúde; dois milhões e quinhentas mil a três milhões de doses constituíam o estoque permanente para situações de emergência. Em 1980, foram produzidos dez milhões de doses, dos quais sete milhões para suprir a demanda interna e pouco mais de um milhão para exportação. O laboratório mantinha, então, um estoque de cerca de seis milhões de doses.[54]

Acondicionamento final da vacina contra a febre amarela, em caixa contendo ampolas para duzentas doses, e caixa de isolamento térmico com capacidade para armazenar duzentas unidades, visando ao transporte do produto para os locais de vacinação. Rio de Janeiro, 1980-1981.
Ccs/Fiocruz

A produção corrente do outro laboratório sul-americano, o de Bogotá, era de dois milhões de doses. Dos 54,7 milhões de doses produzidas pela Fiocruz entre 1970 e 1979, oito milhões foram entregues a países vizinhos por intermédio da OPAS. Igual destino tiveram 12,5 milhões de doses de um total de 20,8 milhões produzidas na Colômbia, no mesmo período.

Diferentemente de outras vacinas — como sarampo e pólio, que, no Brasil, eram aplicadas pelas Secretarias de Saúde dos estados, sob a orientação de um órgão do ministério, a Secretaria de Ações Básicas de Saúde — a vacina contra febre

amarela ficava a cargo exclusivamente de pessoal da SUCAM treinado para lidar com as dificuldades técnicas de sua aplicação. Fonseca da Cunha (14ª entrevista, 21.10.88) explicava, que ela apresentava

> certos requintes, maneira de diluir, tempo de permanência na geladeira e na seringa. É uma disciplina implantada desde o tempo da Fundação Rockefeller. Ficavam com o relógio, colocavam o material para esterilizar, seringas, agulhas etc., e quando a panela entrava em ebulição, marcavam: ninguém desligava o fogareiro antes que fossem decorridos os dez minutos de fervura. Diluída a vacina, ia para o banho de gelo e não podia ficar na seringa mais do que cinco minutos. Marcavam no relógio. De vinte doses, aplicou somente dez, joga fora. Não tinha conversa! Então, isso foi se transmitindo, assim, de pai para filho, e hoje continua sendo usada a mesma disciplina de trabalho.

A vacina contra a febre amarela era, sem dúvida, a linha de produção mais bem-sucedida de Manguinhos ao se iniciar a sua reestruturação em 1975, já que a antivariólica, a única que tivera importância comparável, deixara de ser produzida três anos antes. Contudo, as transformações que ocorriam no campo da biotecnologia e a modernização dos imunobiológicos na própria Fiocruz, não poderiam deixar de acentuar a impressão de 'obsolescência' de um processo que viera mantendo inalteradas suas características artesanais há mais de quarenta anos.

Com relação a esta vacina, porém, não se podia fazer tábula rasa da tradição, e inaugurar processo e produto novos, como para outros imunizantes, em primeiro lugar porque não havia ainda tecnologia mais avançada no 'mercado' — a modernização, neste caso, continuaria a ser um processo basicamente endógeno. Em segundo lugar, os compromissos já assumidos com os consumidores da vacina e o fato de estar crescendo a demanda interna e internacional obrigaram Vinicius da Fonseca a adotar postura mais cautelosa para não desestabilizar um serviço de tão grande relevância sanitária. Por outro lado, ele já se mostrava perigosamente inelástico, isto é, próximo ao limite das possibilidades de atender ao crescimento do consumo interno e externo determinado por mudanças relativamente recentes no quadro epidemiológico da febre amarela.

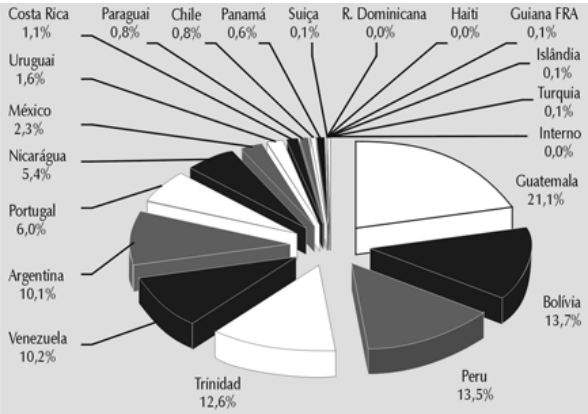
Estoques estimados de vacina contra a febre amarela (17D) em julho de 1978 (em doses, valores aproximados)

Instituto Pasteur de Dacar — Senegal	2.500.000
Laboratório de Vacina Contra a Febre Amarela da Fiocruz — Rio de Janeiro, Brasil	2.000.000
Unité d'Ecologie Virale, Institut Pasteur — Paris, França	1.400.000
Laboratorio de Producción de Vacuna de Fiebre Amarilla do Instituto Nacional de Salud — Bogotá, Colômbia	500.000
Connaught Laboratories Inc. — Swiftwater, Pennsylvania, Estados Unidos	224.000
Departamento de Saúde do National Institute for Virology — Transvaal, África do Sul	220.000
Commonwealth Serum Laboratories — Victoria, Austrália	80.000
Koninklijk Instituut voor de Tropen — Amsterdã, Holanda	70.000
Instituto Central de Pesquisas — Kasauli, Índia	60.000
Laboratório de Febre Amarela do Instituto Robert Koch — Berlim, República Federal da Alemanha	20.000
Biological Products, Wellcome Research Laboratories — Beckenham, Londres	-
Federal Vaccine Production Laboratory — Yaba, Nigéria	-
TOTAL	7.074.000

Fonte: OPAS/OMS, abril de 1980, p. 34.

Febre amarela - vacinas utilizadas no Brasil e exportadas anualmente, segundo país de destino - 1947 a 1955

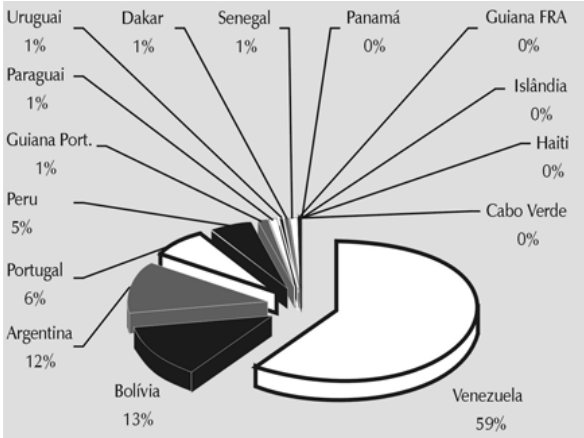
	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	TOTAL		
Chile		1 000	10 000	15 000	8 000	2 100				36 100	0,80%	
Portugal			19 000	20 000	25 000	24 000	50 000	60 000	80 000	278 000	6,00%	
Bolívia	30 000	40 000	80 000	240 000	100 000	50 000		50 000	50 000	640 000	13,70%	
Argentina	42 500	120 000	57 000	110 000			70 000	10 000	60 000	469 500	10,10%	
Uruguai	6 000	7 000	10 000	10 000	10 000		30 000			73 000	1,60%	
Paraguai				30 000			5 000			35 000	0,80%	
Peru				70 000	60 000	30 000	140 000	210 000	120 000	630 000	13,50%	
Venezuela			15 000					360 000	100 000	475 000	10,20%	
Suiça		5 000								5 000	0,10%	
Turquia		1 000			2 000					3 000	0,10%	
Nicar gua					10 000	240 000				250 000	5,40%	
Costa Rica					50 000					50 000	1,10%	
México					5 000			100 000		105 000	2,30%	
Islândia					500	1 000	1 000	1 000		3 500	0,10%	
Guiana FRA					5 000					5 000	0,10%	
Interno						450				450	0,00%	
Guatemala						235 000	150 000	600 000		985 000	21,10%	
Panamá						30 000				30 000	0,60%	
Trinidad								590 000		590 000	12,60%	
Haiti								400		400	0,00%	
R. Dominicana								400		400	0,00%	
SUBTOTAL	78 500	174 000	191 000	495 000	275 500	612 550	446 000	1 981 800	410 000	4 664 350	100,00%	10,00%
Brasil	1 155 100	864 100	657 300	914 100	1 496 000	9 491 450	10 720 400	9 679 800	6 975 000	41 953 250		90,00%
TOTAL	1 233 600	1 038 100	848 300	1 409 100	1 771 500	10 104 000	11 166 400	11 661 600	7 385 000	46 617 600		100,00%

Febre amarela - destino das vacinas exportadas em % - 1944 a 1955

Fonte: Relatórios mensais de atividades LAFA 1944-1982. LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Febre amarela - vacinas utilizadas no Brasil e exportadas anualmente, segundo país de destino - 1956 a 1967

	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	TOTAL	
Portugal	20 000		60 000	100 000	40 000	100 000	44 000	50 000	108 000				522 000	1,0%
Venezuela	700 000	600 000	180 000	240 000	300 000	420 000	270 000	280 000	320 000	500 000	600 000	470 000	4 880 000	9,8%
Argentina		130 000		50 000	0			0		70 000	500 000	250 000	1 000 000	2,0%
Bolívia		100 000	100 000	110 000	100 000	50 000	50 000	150 000	130 000	150 000	100 000		1 040 000	2,1%
Peru	40 000		150 000			65 000				50 000		100 000	405 000	0,8%
Uruguai	32 000					20 000		42 000		1 000	1 000	3 000	99 000	0,2%
Islândia	1 000												1 000	0,0%
Haiti	1 000												1 000	0,0%
Dakar										50 000			50 000	0,1%
Guin Port.										60 000	0		60 000	0,1%
Senegal										20 000			20 000	0,0%
Guiana FRA												25 000	25 000	0,1%
Cabo Verde								1 000					1 000	0,0%
Panamá										3 000			3 000	0,0%
Paraguai										2 000	50 000		52 000	0,1%
Senegal											30 000		30 000	0,1%
Brasil	4 636 200	5 065 000	3 093 000	3 740 000	2 484 000	1 492 200	2 370 000	2 154 400	2 431 400	3 053 000	5 701 000	5 501 200	41 721 400	83,6%
TOTAL	5 430 200	5 895 000	3 583 000	4 240 000	2 924 000	2 147 200	2 734 000	2 677 400	2 989 400	3 959 000	6 982 000	6 349 200	49 910 400	100,0%
	10,9%	11,8%	7,2%	8,5%	5,9%	4,3%	5,5%	5,4%	6,0%	7,9%	14,0%	12,7%	100,0%	

fonte: Arquivos da Fundação Oswaldo Cruz

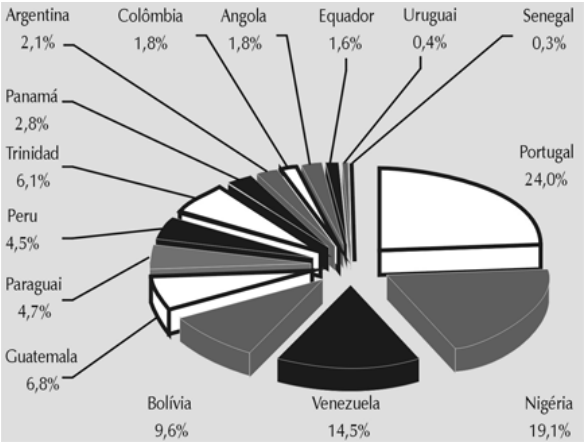
Febre amarela - destino das vacinas exportadas em % - 1956 a 1967

Fonte: Relatórios mensais de atividades LAFA 1944-1982. LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Febre amarela - vacinas utilizadas no Brasil e exportadas anualmente, segundo país de destino - 1969 a 1982

	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	TOTAL
Portugal	40 000		3 875 800												3 915 800
Venezuela MS				650 000			200 000		200 000		400 000	254 800	336 800		2 041 600
Venezuela Hosp. Mil.											28 000			300 000	328 000
Argentina OPAS			50 000	130 000		50 000					40 000	10 000	70 600		350 600
Bolívia	150 000		100 000	10 000		20 000	384 000							900 000	1 564 000
Peru OPAS				80 000			150 000				500 000				730 000
Uruguai MS						40 000					2 000		20 000	1 000	63 000
Equador	4 000						50 000				100 000	100 000			254 000
Colômbia OPAS											300 000				300 000
Guatemala				2 000		1 100 000	1 000								1 103 000
Trinidad				95 000							600 000				695 000
Trinidad PHO											100 000				100 000
Trinidad PAHO											200 000				200 000
Panamá/OPAS						400 000					50 000				450 000
Paraguai				20 000		100 000							7 000	638 900	765 900
Nigéria				1 920 000		1 000 000			200 000						3 120 000
Angola							200 000	100 000							300 000
Senegal														50 000	50 000
E.U.A				600											600
Brasil	3 113 800		1 969 400	2 451 400		5 890 600	3 120 000	3 608 000	5 132 000	7 086 400		7 660 000	7 100 000	9 290 000	56 421 600
TOTAL	3 307 800	0	5 995 200	5 359 000	0	8 600 600	4 105 000	3 708 000	5 532 000	7 086 400	2 320 000	8 024 800	7 534 400	11 179 900	72 753 100
	4,5%	0,0%	8,2%	7,4%	0,0%	11,8%	5,6%	5,1%	7,6%	9,7%	3,2%	11,0%	10,4%	15,4%	100,0%

fonte: Arquivos da Fundação Oswaldo Cruz

Em 1968 e 1970 n o existe registro de exportação de vacinas.

Febre amarela - destino das vacinas exportadas em % - 1969 a 1982

Fonte: Relatórios mensais de atividades LAFA 1944-1982. LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Febre amarela no Brasil

Como vimos no capítulo dois, em 1958, o Brasil e outros países americanos foram oficialmente declarados livres do *Aedes aegypti*. Decorreu uma década de total despreocupação com o perigo representado pela febre amarela urbana. As últimas epidemias tinham ocorrido, no Brasil, em Sena Madureira, Acre, em 1942, e em Trinidad e Tobago, em 1954. A vigilância afrouxou, e o eficiente sistema estruturado pela Fundação Rockefeller e mantido pelo Serviço Nacional de Febre Amarela foi, aos poucos, se desfazendo, sobretudo depois que passou à jurisdição do Departamento Nacional de Endemias Rurais. Em 1967, o *Aedes aegypti* ressurgiu no Pará. No ano seguinte, foi reencontrado também em São Luís do Maranhão e em dois ou três municípios próximos.

A muito custo, conseguiram-se os recursos para reorganizar um serviço similar ao que havia sido o SNFA, incumbindo-se um antigo funcionário deste, o dr. Pedro Freire Fausto, das operações destinadas a eliminar, primeiro, a reinfestação do Maranhão e, em 1972, a do Pará (Calheiros, 1988, pp. 189-96). De acordo com o sanitarista Nelson Moraes, “foi uma tarefa gigantesca, apesar de serem cidades pequenas. O mosquito era resistente ao DDT, e tivemos que usar inseticidas fosforados, caros e difíceis de se lidar. Nessa época, procedemos à vacinação em massa das populações da região” (*Jornal do Brasil*, set. 1977).

Em 1976, houve novo sobressalto, quando se localizou o *Aedes aegypti* na Bahia. O país continuava desaparelhado para enfrentar o problema, e o mosquito foi reconquistando seu território primitivo: chegou às cidades do Rio de Janeiro e Natal em 1977, apareceu em Santos em fevereiro de 1980, estaria presente em 226 municípios seis anos depois, ao irromper nas manchetes dos jornais como protagonista de um ‘novo’ tipo de epidemia urbana, o dengue.

Segundo as autoridades, a reinfestação se teria dado por via de navios procedentes da África, do Caribe e do país que, paradoxalmente, fora sempre o mais refratário à erradicação do *Aedes aegypti*: os Estados Unidos, que não aderiram ao programa continental implementado, primeiro, na América do Sul, depois na América Central e no México. Seus representantes argumentavam que não tinham com que se preocupar: caso a febre amarela ressurgisse no país, com a vacina e o DDT seria rapidamente suprimida. A pressão dos países engajados no programa levou o United States Public Health Service (USPHS) a organizar, em 1957, um projeto piloto em Pensacola, na Flórida. Inicialmente, foi montado de maneira similar àquele implementado nos outros países, mas em 1960 foi radicalmente alterado. Abandonaram-se as inspeções intradomiciliares, a captura de mosquitos adultos, e a ação ficou restrita à aspersão de inseticidas nas áreas externas às habitações humanas. O projeto piloto de Pensacola serviu de base para o programa nacional elaborado em 1962-3, no governo Kennedy, por pressão dos Estados americanos — do México especialmente — e por ser conveniente à política externa do Departamento de Estado.

De acordo com Soper (1977, p. 351), que nunca se conformou com a atitude de seu país, em 1963, a área total infestada com *Aedes aegypti* nas Américas era de 11.121.179 km², dos quais 7,1% estavam em território norte-americano; 99% dessa área foram ou estavam sendo limpos; 68% já tinham sido considerados negativos pelos respectivos governos, mas aguardavam a certificação da OPAS; 11,6% ainda estavam sendo trabalhados. Apenas 1% da área total infestada não sofrera nenhuma intervenção. Pois bem, os Estados Unidos eram o responsável por 88,6% da área infestada não trabalhada nas Américas.

Com muitas contradições entre as agências governamentais responsáveis por sua condução, o programa norte-americano de erradicação do *Aedes aegypti* começou a ser implementado naquele ano, mas limitando-se à aplicação de inseticidas nas áreas externas às habitações humanas, sem nenhum cuidado com a busca e destruição de focos dentro e sequer fora delas. Em 1967, o goveno dos Estados Unidos solicitou ao Bureau Sanitário Pan-Americano que nomeasse uma comissão para avaliar os resultados do programa. Foram indicados Paulo C. A. Antunes, que desempenhara importante papel na erradicação do *Anopheles gambiae* e do *Aedes aegypti* no Brasil, e os

doutores Octávio P. Severo e Solón Veríssimo, igualmente experientes. A comissão esteve nos Estados Unidos em abril e maio de 1968. Depois de conversar com autoridades e agências envolvidas no programa e de visitar seu quartel-general, o CDC de Atlanta, e diversas cidades trabalhadas, apresentaram um relatório com muitas críticas e a conclusão de que não havia nenhuma evidência palpável de que a erradicação tivesse sido alcançada naquele país.[55] Ainda assim, o programa foi encerrado em 1969.

Guardas da Superintendência de Campanhas/SUCAM, do Ministério da Saúde, pulverizam pneus, um dos maiores vilões no combate ao *Aedes aegypti* nas cidades. Rio de Janeiro, RJ, cerca de 1982.
Coc/Fiocruz

Nas cidades brasileiras reinfestadas por populações de *Aedes aegypti*, algumas das quais originárias de lá, as equipes da Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM) inspecionavam latas e todo tipo de recipiente propício à procriação do mosquito. Sobressaíam os pneus, os testemunhos mais ubíquos das políticas desenvolvimentistas que haviam transformado os automóveis nos bens de consumo mais cobiçados do país, e os veículos automotores em meios hegemônicos de transporte, favorecendo a disseminação de ninhos ideais para a procriação do mosquito.[56]

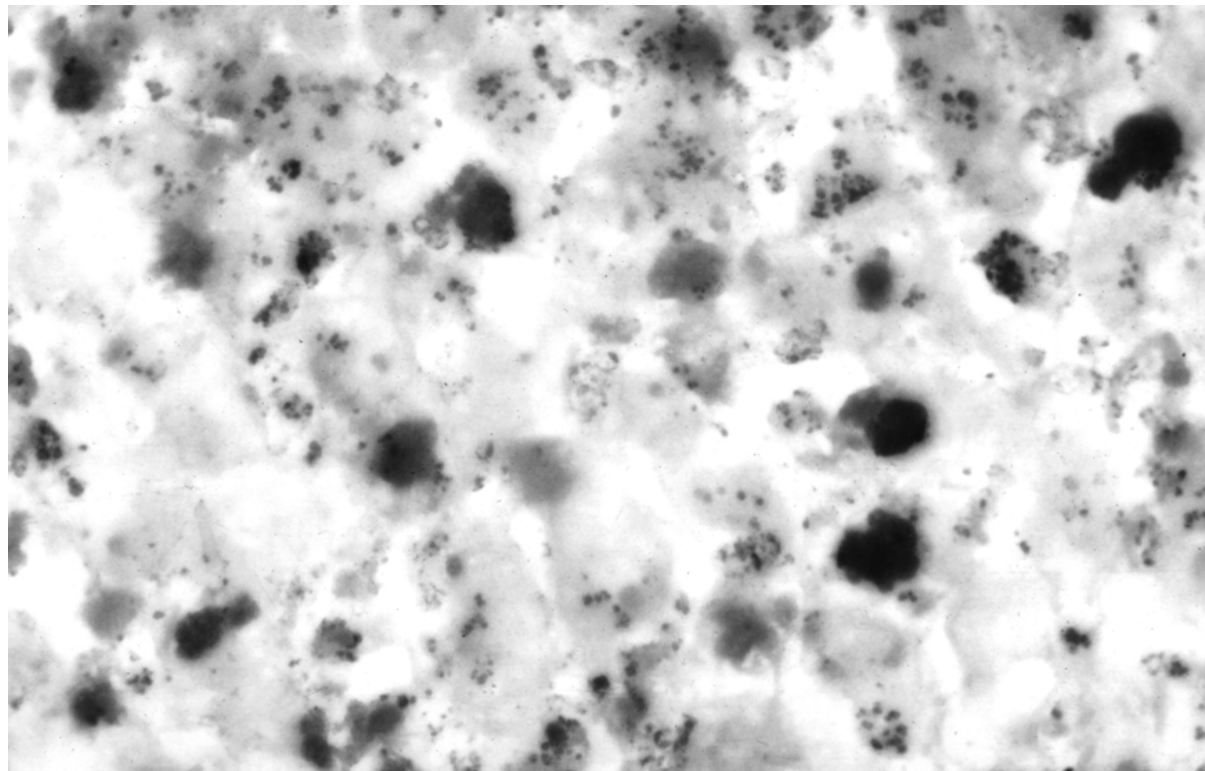
Em março de 1980, ele estava presente nos estados do Rio, Bahia e Rio Grande do Sul, detectando-se mais 11 focos nos meses seguintes. Em junho de 1981, Belém do Pará e Santana, no Amapá, entraram na lista. Os focos resistiam às desinfeções realizadas pela SUCAM, e o mosquito continuou a se alastrar: depois do Rio Grande do Norte e de Sergipe, foi a vez de Brasília (DF), "o que começou a preocupar o próprio presidente da República, João Figueiredo" (*O Estado de S. Paulo*, 01.07.81). Em abril de 1982, quando foi encontrado em Niterói, Pedro Luiz Tauil, diretor do Departamento de Erradicação e Controle de Epidemias do Ministério da Saúde, declarou que os focos existentes seriam controlados num prazo de seis meses a três anos. Em 13 bairros cariocas, o índice de infestação chegara a 2,6 casas por 100, bem próximo já do índice considerado alarmante pela OMS, que era de 4 casas por 100.[57]

Nesse ínterim, houve um recrudescimento dos surtos de febre amarela silvestre, que começaram a se aproximar das áreas reconquistadas pelo vetor da febre amarela urbana.

Em 1972, houve um surto grave em Goiás, muito perto de Brasília. Surgiram em seguida casos em Minas Gerais e Mato Grosso, e em abril de 1974 a febre amarela silvestre alcançou a fronteira com o Paraguai, onde não era detectada desde 1937 (Soper, 1977, p. 189). Em 1979, foi recriada uma rede de quinhentos postos de viscerotomia, que enviaram 175 amostras de fígado aos três laboratórios habilitados a fazer diagnósticos, os Institutos Evandro Chagas, Oswaldo Cruz e Adolfo Lutz. Foram identificados 12 casos positivos. O número de pessoas vacinadas dobrou em 1978-9, atingindo 3,5 milhões de

indivíduos, e se adotou um ciclo qüinqüenal de vacinações em todas as regiões expostas à febre amarela silvestre, supondo-se que assim se alcançaria cobertura de 80% da população vulnerável (PAHO/OMS, 1980, p.13).

Em fevereiro de 1980, houve novo surto em Goiás, com 11 casos que resultaram em cinco mortes. O superintendente da SUCAM, José Fiúza Lima, considerou-os "previsíveis", explicando que a febre amarela silvestre era uma doença "cíclica", com surtos a cada sete ou oito anos. O número de casos estava acima da média — as mortes chegariam a 21 até o final de 1980 — já que nos últimos seis anos tinham sido registrados cerca de nove casos anuais. O ministro Waldyr Arcoverde (1979-85) determinou a vacinação de 80% das pessoas sujeitas à doença na região, a começar pelos municípios próximos ao Distrito Federal (*O Estado de S. Paulo*, 07.03.80; *Diário da Manhã* , Goiânia, 31.10.81; *O Globo,* 14-16-28.02.80).

Em março de 1980, a SUCAM intensificou as imunizações em Rondônia (*O Globo,* 09.03.80) e conseguiu controlar um surto na cidade de Montes Altos, às margens do Tocantins (MA). Segundo o coordenador da SUCAM, era o preço que se pagava pelas agressões perpetradas contra a natureza pelo recém-implantado Proalcool (*O Globo,* 03.05.80).

Fígado humano infectado pelo vírus da febre amarela. As células brilhantes correspondem aos hepatócitos infectados. Detecção do antígeno viral em cortes incluídos em parafina pela técnica de imunofluorescência. Ampliação de 400x.
Foto: Ortrud Monika Barth Schatzmayr
Acervo Departamento de Virologia/IOC/Fiocruz

Durante aquele ano, o Ministério da Saúde registrou 27 casos de febre amarela silvestre, sendo 24 fatais, e a SUCAM aplicou 4,1 milhões de doses de vacina. O aumento dos casos levou o ministério a lançar uma campanha de vacinação contra a febre amarela silvestre, de 16 a 28 de fevereiro de 1981. Foram aplicados 12 milhões de doses até abril, prevendo-se a vacinação de seis milhões de pessoas até o final do ano. O principal objetivo da campanha era atingir a população que se deslocava para a região amazônica e o Centro-Oeste, atraída pelos grandes projetos de colonização, mineração e obras públicas.

As emissoras de rádio e televisão receberam filmes e gravações a respeito da febre amarela silvestre, exortando as pessoas a se vacinarem pelo menos dez dias antes de se dirigirem às zonas perigosas.[58] A gravidade do risco foi realçada pela notícia de que o ator Jason Robards havia contraído a doença, sendo forçado a abandonar as filmagens de *Fitzcarraldo*, que Werner Herzog rodava na selva amazônica, na fronteira do Peru com o Brasil (*Veja* , 22.04.81).

A campanha publicitária contra a febre amarela gerou protestos de parte das entidades comerciais do Acre, Amazonas, Pará e outros estados afetados. Alegando que afugentava turistas e negociantes, seus representantes enviaram telegramas a Golbery do Couto e Silva, da Casa Civil da Presidência da República, e a Waldir Arcoverde, ministro da Saúde, pedindo que o enfoque fosse modificado (*O Globo*, 21.03.81).

O risco crescente de infecção levou os ministérios militares a intensificarem a vacinação de seu efetivo, e o Estado Maior das Forças Armadas imunizou inclusive o pessoal lotado em Brasília (*O Estado de S. Paulo*, 25.06.81). Em 1981, Goiás recebeu, mensalmente, duzentas mil doses para a vacinação de rotina, em Goiânia, e para o sistema de rodízio nos municípios interioranos onde agora, de dois em dois anos, se vacinavam os recém-nascidos e os recém-chegados (*Diário da Manhã*, Goiânia, 31.10.81).

No começo de 1982, Arcoverde visitou Campo Grande, no Mato Grosso do Sul, onde um surto de febre amarela silvestre já provocara sete mortes, semeando o pânico entre os habitantes da capital e do interior.[59] As vacinações foram intensificadas naquele estado e também no Maranhão, onde ocorreram quatro casos (dois fatais) em Barra do Corda e Grajaú. Na Amazônia maranhense, passaram a ser feitas anualmente, devido à intensificação do fluxo imigratório para a região (*Diário Popular,* 18.06.82). O ministro da Saúde anunciou, então, que 3,8 milhões de pessoas iam ser imunizadas na Amazônia e no Centro-Oeste, até o fim de 1982 (*Folha Metropolitana*, Guarulhos, 13.03.82).

Os surtos de febre amarela silvestre que vinham proliferando no interior do Brasil e os focos de *Aedes aegypti*, que se espalhavam pela costa, colidiram em Roraima. A faísca resultante não foi a temida febre amarela urbana, mas o primeiro surto de dengue no país. Em 11 de junho, na véspera da campanha nacional de vacinação contra a poliomielite, o ministro da Saúde viajou para Boa Vista, a fim de acompanhar de perto os trabalhos da SUCAM (*Jornal Boa Vista*, 12.06.82). Com 215.950 habitantes, 60% dos quais concentrados na capital, Roraima faz fronteira com a Guiana e a Venezuela, o que tornava a situação particularmente delicada para as relações do Brasil com os países vizinhos. O superintendente da SUCAM, José Luiz Fiuza, atribuiu os 6.700 casos de dengue, ocorridos até então, e o aumento do número de casos de febre amarela silvestre e malária à imigração desordenada para o estado (*Folha de S. Paulo*, 21.06.82).

Coleção Ricardo Galler/IOC/Fiocruz

Doses aplicadas contra febre amarela - 1991 a 2001*

UF	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001 *	TOTAL DOSES ACUMULADA	POP. GERAL 2001 *	%
RO	341.399	150.463	214.965	172.511	229.902	204.745	176.905	290.311	161.955	205.785	15.959	2.164.900	1.338.479	161,74
AC	55.650	23.531	32.677	8.083	53.639	40.111	110.951	92.187	271.986	63.756	0	752.571	555.882	135,38
AM	120.125	120.125	120.125	120.125	120.125	825.807	420.502	549.112	333.421	417.754	0	3.147.221	2.701.957	116,48
RR	4.389	8.453	13.968	11.278	49.438	48.514	35.861	162.470	43.500	47.854	0	425.725	279.431	152,35
PA	1.805.912	301.650	589.555	310.632	297.189	307.864	713.075	2.911.623	1.495.557	1.011.092	0	9.744.149	6.123.870	159,12
AP	27.736	24.924	8.065	10.525	4.380	8.131	15.572	201.466	63.984	98.657	0	463.440	477.909	96,97
TO	32.592	38.170	346.300	257.736	122.210	44.747	107.901	253.470	442.866	248.854	0	1.894.846	1.189.416	159,31
NORTE	2.387.803	667.316	1.325.655	890.890	876.883	1.479.919	1.580.767	4.460.639	2.813.269	2.093.752	15.959	18.592.852	12.666.944	146,78
MA	116.248	43.601	1.121.038	620.532	1.310.435	167.087	172.625	1.523.654	766.983	1.352.939	0	7.195.142	5.542.103	129,83
PI	0	0	0	0	777.425	43.243	3.452	19.685	31.302	899.816	0	1.774.923	2.772.694	64,01
CE	0	0	0	0	1.336	2.174	977	201.570	302.814	276.213	18.699	803.783	7.294.216	11,02
RN	14.100	13.017	14.996	28.376	10.526	1.437	273	3.873	5.785	66.233	631	159.247	2.715.081	5,87
PB	0	0	0	0	854	890	740	1.385	7.545	5.625	0	17.039	3.419.851	0,50
PE	0	0	0	0	5.255	4.173	7.805	8.224	5.016	114.421	4.452	149.346	7.695.674	1,94
AL	0	0	623	394	255	1.574	519	1.974	2.886	23.225	0	31.450	2.763.684	1,14
SE	410	95	125	216	175	551	343	1.524	1.303	277.265	0	282.007	1.768.796	15,94
BA	0	0	0	0	27.182	19.506	8.308	22.209	770.931	3.028.715	63.216	3.940.067	13.278.253	29,67
NORDESTE	130.758	56.713	1.136.782	649.518	2.133.443	240.635	195.042	1.784.098	1.894.565	6.044.452	86.998	14.353.004	47.250.352	30,38
MG	0	0	906.069	1.290.665	75.989	18.440	10.264	2.183.358	5.894.457	2.714.832	130.212	13.224.286	17.689.658	74,76
ES	0	0	1.177	8.853	1.355	1.990	5.421	694	1.015	124.657	0	145.162	3.023.619	4,80
RJ	13.767	9.371	13.334	13.759	15.273	11.254	2.504	20.174	17.560	645.846	3.282	766.124	14.060.813	5,45
SP	45.256	3.496.282	410.719	497.049	365.501	349.835	616.488	1.253.368	1.523.448	3.264.007	20.114	11.842.067	36.888.679	32,10
SUDESTE	59.023	3.505.653	1.331.299	1.810.326	458.118	381.519	634.677	3.457.594	7.436.480	6.749.342	153.608	25.977.639	71.662.769	36,25
PR	0	0	0	0	924	2.163	1.821	2.973	2.869.241	993.991	24.932	3.896.045	9.610.597	40,54
SC	1.949	1.792	1.996	2.811	3.440	5.778	2.617	4.829	4.500	40.408	1.222	71.342	5.239.533	1,36
RS	0	0	0	0	3.945	6.197	5.407	8.192	11.138	51.107	0	85.986	10.183.172	0,84
SUL	1.949	1.792	1.996	2.811	8.309	14.138	9.845	15.994	2.884.879	1.085.506	26.154	4.053.373	25.033.302	16,19
MS	192.164	762.936	88.815	40.203	322.012	138.352	243.726	162.943	144.353	524.435	0	2.619.939	2.089.030	125,41
MT	100.938	587.339	457.286	111.385	147.057	93.690	127.876	743.101	321.879	937.049	0	3.627.600	2.463.862	147,23
GO	751.929	375.817	1.350.771	726.006	497.449	210.355	509.128	1.180.795	405.147	2.939.968	12.375	8.959.740	5.059.121	177,10
DF	0	0	0	0	8.183	29.180	222.208	193.402	225.299	1.284.060	12.880	1.975.212	2.063.368	95,73
C. OESTE	1.045.031	1.726.092	1.896.872	877.594	974.701	471.577	1.102.938	2.280.241	1.096.678	5.685.512	25.255	17.182.491	11.675.381	147,17
BRASIL	3.624.564	5.957.566	5.692.604	4.231.139	4.451.454	2.587.788	3.523.269	11.998.566	16.125.871	21.658.564	307.974	80.159.359	168.288.748	47,63

FONTE: CGPNI/CENEPI/FUNASA-MS

Obs: O total de doses aplicadas não corresponde ao número de pessoas vacinadas, havendo a possibilidade da mesma pessoa ser vacinada mais de uma vez.

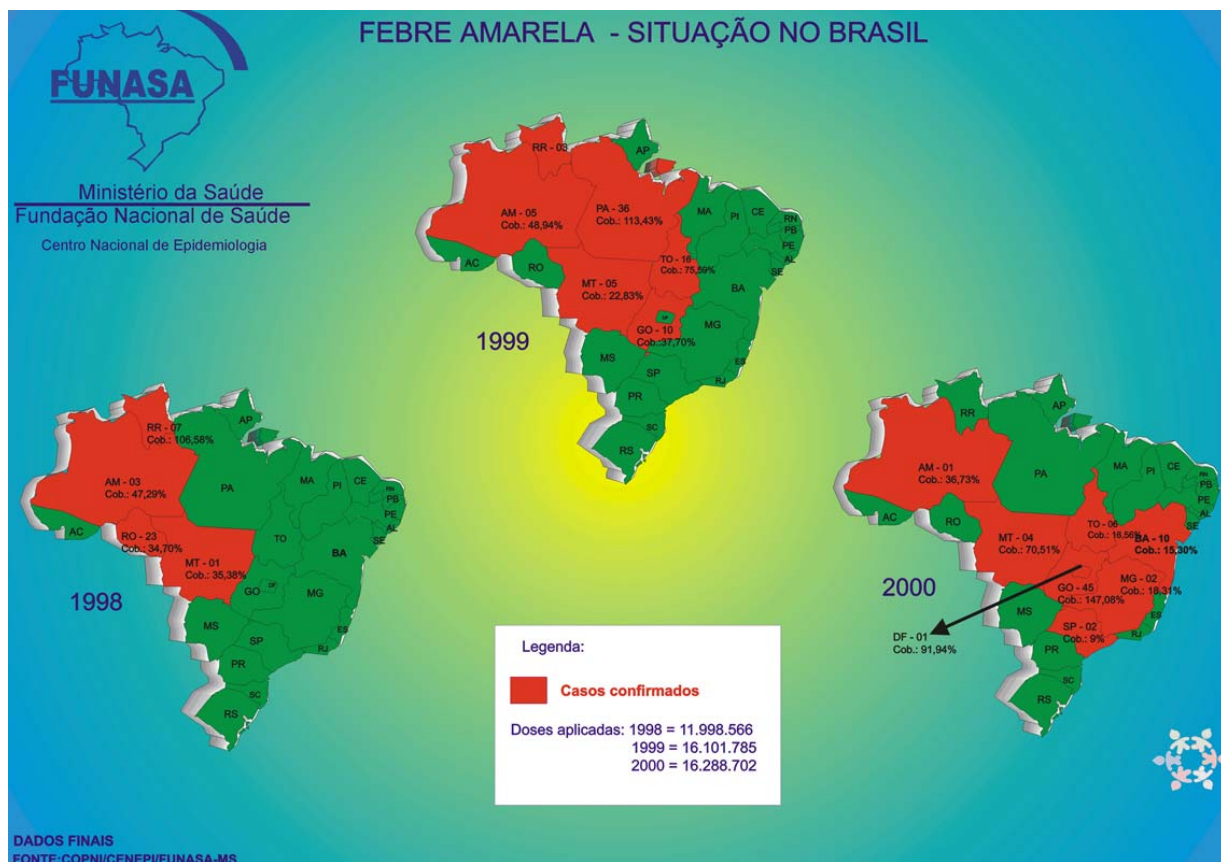
TOTAL DE DOSES DE 1998 à 2001* 50.090.975

*2001 - POPULAÇÃO E DADOS PROVISÓRIOS — Atualizado em 04.04.2001 — Histórico Febre Amarela API

Sua mais importante atividade econômica era a criação extensiva de bovinos. A dificuldade de acesso ao mercado consumidor levara à construção da estrada Boa Vista — Manaus (BR-174), o que dera início a desmatamento das florestas, das quais se extraía castanha-do-pará e gomas não elásticas. O incremento da extração de ouro iria provocar sérios conflitos entre garimpeiros e índios ianomâmis, no final daquela década. A elevada pluviosidade em Roraima, além de favorecer a procriação do *Aedes aegypti*, tornava intransitáveis as estradas que ligavam Boa Vista a Manaus e à Venezuela, dificultando o deslocamento das equipes da SUCAM para as áreas mais afetadas pela febre amarela silvestre e a malária (*Correio Braziliense*, 20.06.82). Na capital, queimavam-se diariamente "centenas desses pneus encontrados em todos os pontos da região", mas eles reapareciam, proporcionando ao mosquito ambiente ideal para procriar. Em julho de 1982, Boa Vista apresentava número assustador de focos, principalmente no Centro da cidade, onde 18% das casas visitadas tinham o

mosquito na forma alada ou em larvas. Estranhamente, as equipes da SUCAM encontraram 80% das casas fechadas.[60]

O ministro Arcoverde declarou aos jornais que o problema da febre amarela estava ligado à expansão das fronteiras econômicas, sem que houvesse o cuidado, de parte dos empreendimentos que impeliam tais fronteiras, de vacinar os homens que recrutavam antes de mandá-los para as matas.[61] A SUCAM acabara de propor à Companhia Vale do Rio Doce a celebração de um convênio com o objetivo de prevenir não apenas a febre amarela, mas também a malária e a leishmaniose, que atingiam fortemente a região onde a empresa executava o Projeto Carajás, nos estados de Goiás, Maranhão e Pará (*O Liberal*, Belém, 30.06.82).

Segundo relatório do Ministério da Saúde, divulgado em fins de 1982, tinham sido detectados 24 casos de febre amarela naquele ano. Nos últimos 21 anos, o total se elevava a 271

casos, com índice de óbitos superior a 75%. O documento reafirmava a necessidade de reerradicar-se o *Aedes aegypti*, mas admitia que o ministério não tinha recursos para sustentar um ataque permanente ao mosquito, como recomendara o Programa de Febre Amarela no Brasil (*O Globo*, 31.12.82).

Esse programa havia sido elaborado por uma comissão técnica convocada pelo ministro da Saúde em fevereiro de 1980. Os especialistas, reunidos sob a coordenação do dr. Mozart de Abreu e Lima, consideraram muito grave a situação. O dengue não se tinha manifestado ainda, por isso o que mais temiam era a reurbanização da febre amarela. Um estudo de custo-benefício sobre a prevenção das doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti* nas Américas, realizado em 1972 pela firma Arthur D. Little Inc., a pedido da OPAS, concluíra que a vacinação generalizada era menos vantajosa e mais cara do que a erradicação do vetor.[62] A comissão deliberou que esta devia voltar a ser uma meta prioritária do governo, devendo "merecer a atenção e apoio econômico suficientes para ser alcançada com a urgência que a perigosa situação impõe ao país".[63]

O *Aedes aegypti* já havia reocupado área correspondente a 29% da superfície total do continente, abrangendo 32 países, dos quais 21 tinham mais de 5% de sua superfície comprometida (*O Estado de S. Paulo*, 29.02.80). O Brasil era considerado a maior área endêmica de febre amarela silvestre na América do Sul, devido à extensão de suas florestas e à permanência, nelas, de ciclos complexos, ainda hoje mal conhecidos, que as notícias da época reduziam à fórmula "mosquito *Haemagogus* — macaco". A um jornal paulista, o ministro Arcoverde declarou: "Só há um meio de acabar com a febre amarela silvestre no Brasil: acabar com a mata, com o macaco e com o mosquito" (*Folha Metropolitana*, Guarulhos, 13.03.82). Como isso não era ainda possível (com a intensidade dos desmatamentos, essa aspiração não tardará a se realizar!), a vacina continuava a ser o único meio de neutralizar os efeitos 'humanos' da doença nas zonas onde existia como zoonose ou epizootia.

O Programa de Febre Amarela, debatido naquela reunião de fevereiro de 1980, recomendou que se fizessem mudanças na técnica de produção da vacina. A Fiocruz teria de aumentar sua capacidade de produção, passando a envasar o produto em recipientes de cinqüenta doses, para evitar o desperdício ocasionado pela subutilização dos frascos com duzentas doses. A comissão sugeriu, também, que desenvolvesse pesquisa para encontrar meios de aumentar a estabilidade térmica da vacina e implementar o controle de sua qualidade por meio da cultura em tecido.

As agências internacionais e a vacina antiamarílica

Tais recomendações, e a questão sanitária subjacente, não se restringiam ao Brasil. Estavam inscritas num debate mais amplo, que envolvia as agências internacionais de saúde e outros atores sociais.

O recrudescimento das epidemias na África, o aumento dos casos de febre amarela silvestre nas Américas e sua aproximação das áreas reinfestadas pelo *Aedes aegypti* tinham sido objeto de "especial atenção" na reunião do Comitê Científico Assessor da OPAS em 1976. Em abril de 1980, essa agência e a Organização Mundial de Saúde promoveram, em conjunto com o Instituto Evandro Chagas e a Academia Brasileira de Ciências, um simpósio internacional sobre febre amarela em Belém, reunindo especialistas de várias áreas para rever os diferentes aspectos da doença: epidemiologia, vetores, propriedades do vírus e a natureza de suas relações com os hospedeiros animais e humanos, produção e controle da vacina, aspectos, enfim, que haviam se tornado não problemáticos nos anos 1950 e 1960, e que ressurgiam tão enigmáticos quanto aqueles enfrentados no passado, para serem decifrados, agora, pelo ferramental mais sofisticado da virologia, da biologia molecular e da genética.

A superação dos problemas enfrentados pela vacina em 1939-42; depois a erradicação do *Aedes aegypti* e a despreocupação com a febre amarela urbana e, mesmo, com a silvestre, que era eficientemente neutralizada pela vacina, fizeram decrescer o interesse científico e sanitário pela doença.

Conseqüentemente, os avanços ocorridos na biotecnologia e vacinologia passaram ao largo, até o momento em que ela se impôs novamente como ameaça aos grandes centros urbanos do continente americano.

A ampla distribuição de vetores potenciais, combinada com a intensificação das viagens e a aceleração dos meios de transporte, despertou o temor de que pudesse "causar uma conflagração infecciosa urbana de proporções nunca vistas". Na avaliação dos participantes de outro encontro promovido pela OPAS e a OMS (1984, p.8), em fevereiro de 1984, "o prazo para modernizar a vacina capaz de evitar este desastre potencial já venceu há muito tempo".

Naquele ano, a capacidade mundial de produção era estimada em 19 milhões de doses anuais, participando a Fiocruz com 12 milhões. O estoque mundial de cerca de sete milhões de doses em 1980, e apenas 4,5 milhões em 1984, era considerado insuficiente para enfrentar uma vaga epidêmica no cinturão afro-americano da febre amarela, e a situação podia se tornar dramática, caso se concretizasse a ameaça de epidemia em áreas suscetíveis ainda não infectadas no Extremo Oriente (OPAS/OMS, set. 1984).

Os produtores eram confrontados com baixa demanda em períodos normais e, em situações de crise, com demandas urgentes de milhões de doses, que não conseguiam atender. Precisavam elevar os fornecimentos e o estoque com urgência, mas fazê-lo sem substituir instalações e equipamentos obsoletos era tecnicamente inviável e redundaria em custos crescentes de produção. Os estoques eram limitados, também, por causa do tempo relativamente curto de "vida em prateleira" do produto, isto é, de sua armazenagem a -20ºC.

Segundo os participantes dos encontros de 1980 e 1984, a vacinação em massa da população exposta à febre amarela silvestre, dos suscetíveis que ingressavam nas áreas enzoóticas e, eventualmente, dos habitantes das cidades afligidas pela modalidade urbana esbarrava em duas grandes dificuldades. A primeira consistia na falta de estabilidade térmica da vacina, o que tornava sua distribuição inteiramente dependente de uma cadeia de frio difícil, cara e muitas vezes impraticável de se manter. A segunda dificuldade era a injeção das vacinas por via subcutânea. Tinham sido feitas tentativas de introduzi-las por escarificação (via intradérmica), procedimento mais simples que dera bons resultados na África francófona, com a vacina preparada a partir do vírus neurotrópico francês. Embora estudos pilotos realizados na Nigéria, nos anos 1950, mostrassem que esse procedimento era viável para as vacinas feitas com subamostras do 17D, desde que tivessem título suficientemente elevado, não suplantara o método tradicional de administração (1984).

A produção em larga escala da vacina esbarrava em outro tipo de obstáculos: além da obsolescência dos equipamentos e instalações, os produtores tinham dificuldade de obter ovos livres de contaminantes na quantidade e com a qualidade necessárias. O número de doses obtidas por ovo variava de cinqüenta a quinhentos, conforme a potência da vacina e a conseqüente diluição em que era utilizada (1:10 a 1:100). A escassez e o encarecimento dos macacos *rhesus*, por sua vez, dificultavam o controle e o aprimoramento dos lotes semente. As exportações de *rhesus* estavam sendo embargadas pelo governo da Índia, e o custo por animal se elevara a mais de mil dólares. Cogitava-se em substituí-lo por espécies nativas de primatas que se prestassem aos testes habitualmente feitos com o *rhesus* (Halstead, 1988, p. 237). Em 1987-88, o Instituto de Desenvolvimento de Pesquisas do Canadá enviaria quantidade razoável de macacos *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) para Bio-Manguinhos fazer os testes com a vacina cultivada em tecido, *in vitro*, como veremos adiante.[64]

Os especialistas reunidos em 1980, 1981 (em Washington, também) e em 1984 não se limitaram a analisar os fatores concernentes a insumos, equipamentos e instalações que impediam o incremento da produção da vacina existente. Aspectos intrínsecos a ela eram agora considerados problemáticos. A vacina era constituída basicamente por vírus atenuado disperso em suco de embrião de galinha. Seu elevado conteúdo de proteínas de ovo era indispensável à conservação do vírus, mas a literatura médica viera acumulando evidências de que essas proteínas podiam ocasionar acidentes alérgicos de diferentes tipos, alguns graves.

Em 1966, surgira outro problema espinhoso. Verificou-se que um lote semente secundário usado na fabricação de vacina contra a febre amarela no Reino Unido continha o vírus do sarcoma de Rous, pertencente ao grupo da leucose aviária.[65] Vírus similar (SV40) fora anteriormente encontrado na vacina contra a poliomielite. Sabia-se que causavam tumores não apenas em galinhas, mas também em macacos inoculados em laboratório, e já se tinha verificado a elevada prevalência desses vírus entre as galinhas de granjas comerciais que forneciam ovos aos produtores de vacinas. Logo se confirmou que as antiamarílicas fabricadas no Brasil, nos Estados Unidos e em outros países estavam contaminadas com o vírus da leucose aviária, o que despertou grande preocupação entre os organismos nacionais e internacionais de saúde.

A suscetibilidade de humanos ao vírus era desconhecida. Realizaram-se, então, estudos para determinar se pessoas vacinadas desenvolviam resposta imune a ele ou se apresentavam maior incidência de doenças malignas. Vários inquéritos sorológicos mostraram que indivíduos inoculados com diversas vacinas feitas a partir de ovos contaminados não desenvolviam anticorpos detectáveis ao vírus da leucose aviária. Um inquérito retrospectivo feito com veteranos da Segunda Guerra Mundial imunizados contra a febre amarela não revelou aumento de risco à leucemia e outros cânceres.

Concomitantemente, buscavam-se meios de limpar as vacinas daquele contaminante. O procedimento consistiria em passar as subamostras utilizadas do vírus 17D em substrato contendo soro de animal imunizado contra a doença, com anticorpos capazes de neutralizar seu agente. Havia o risco de que isso provocasse mutações no vírus amarílico atenuado. A primeira vacina livre da leucose aviária foi preparada em 1967, no Wellcome Research Laboratories, obtendo-se depois resultados similares nos Estados Unidos e em outros países. Segundo Monath (1996, pp. 174-5), o autor da explicação que acabamos de apresentar, nem a OMS nem as autoridades reguladoras nacionais exigem que os ovos para a produção da vacina contra a febre amarela sejam livres do vírus da leucose aviária, e algumas vacinas ainda estão contaminadas.

No caso da vacina de Bio-Manguinhos, argumentam seus técnicos que o problema foi controlado após a introdução dos ovos *specific pathogenic free* em 1982 (voltaremos ao assunto adiante). O lote semente primário ainda contém o vírus da leucose aviária, mas ele tem um tempo de replicação mais lento que o da febre amarela e, assim, a colheita dos embriões infectados se dá antes que o primeiro possa se desenvolver, livrando os lotes semente secundários e os de vacina, do contaminante. Segundo Monath, o problema ressurgiu recentemente, quando testes mais sensíveis detectaram a presença de seqüências gênicas do vírus aviário em vacinas preparadas a partir da técnica tradicional.[66]

Os esforços feitos pelos produtores para limpar seus lotes semente acentuaram as disparidades entre as subamostras do virus 17D — 17D-204 e 17DD — usadas pelos laboratórios reconhecidos pela OMS, o que ela considerava um problema em 1980. Naquele ano, um lote semente livre da leucose aviária foi doado pelo Instituto Robert Koch, de Berlim, à Organização Mundial de Saúde, que o ofereceu a todos os laboratórios que desejassem extrair sementes secundárias dele (OPAS/OMS, 1984).[67]

No Simpósio Internacional de Febre Amarela realizado em Belém, em abril de 1980, aprovou-se a recomendação de que a OPAS e a OMS empreendessem, com urgência, um programa de curto e longo prazos visando a modernizar a produção da vacina contra a febre amarela na América Latina, para atender ao crescimento previsto da demanda em volume e qualidade. O primeiro passo devia consistir na análise, por especialistas, das técnicas em uso e de novos métodos para o futuro, o que requereria consultas a representantes da indústria privada, produtores públicos, autoridades reguladoras nacionais e agências de financiamento internacionais.

Os especialistas avaliariam o custo e as condições técnicas e materiais necessárias para aprimorar as tecnologias em uso e desenvolver a próxima geração de vacinas — mais baratas, seguras e de eficácia equivalente ou superior às existentes. Utilizariam a cultura de células *in vitro* tanto para a verificação da potência das vacinas — suplantando, neste caso, o uso de

camundongos e macacos — como para o cultivo do vírus, que deixaria de ser feito em ovos embrionados. Em 1980, recomendou-se o início de investigações que determinassem o potencial de células humanas, animais e de insetos como substratos para o cultivo do vírus, e das técnicas moleculares para a determinação da heterogeneidade e neurovirulência dos vírus vacinais.

O tempo de maturação da nova tecnologia seria longo. Em prazo mais curto, a OPAS e a OMS apoiariam pesquisas e iniciativas destinadas a aperfeiçoar as técnicas de liofilização, com o uso, inclusive, de gás nitrogênio purificado, e a desenvolver métodos capazes de conferir maior estabilidade tanto à vacina liofilizada, durante o longo tempo de armazenagem e transporte, como à vacina diluída, no momento de sua aplicação. O rendimento em vírus da polpa embriônica poderia ser aumentado por meio da lavagem do resíduo da primeira centrifugação com solução salina normal, adicionando-se o vírus extra assim recolhido à suspensão vacínica.

Alberto Romeu Nicolau, médico sanitarista, chefe do Laboratório de Febre Amarela de 1959 a 1991. Em 1967 exerceu também a chefia da Seção de Soros e Vacinas da Divisão de Virologia. Responsável pela implantação de nova técnica, mais eficiente de inoculação em ovos embrionados, que reduziu a perda de embriões por contaminação. 1987.
Vídeo Vacinas/Vídeo Saúde/Fiocruz.

Mudanças no Laboratório de Febre Amarela

Apesar de Vinicius da Fonseca já considerar antiquada a técnica de preparação da vacina, ao assumir a presidência da Fundação Oswaldo Cruz, em 1975, ela só sofreria modificações mais substanciais na gestão de Guilardo Martins Alves, depois que o *Aedes aegypti* reconquistou o Rio de Janeiro, a antiga capital brasileira, onde a febre amarela produzira numerosas vítimas em passado não tão distante e, sobretudo, imagens psíquicas de grande força ainda no insconsciente coletivo.

Segundo Alberto Romeu Nicolau, chefe do laboratório de vacina antiamarílica, a capacidade normal de produção era de seiscentas mil doses/mês. Com o pessoal e as instalações existentes, podia chegar a 1.400.000 doses/mês. A capacidade de produção era limitada por fatores inerentes à própria 'manufatura' da vacina, que transcorria em etapas separadas, "não havendo, em nenhuma hipótese, condição técnica que permita tratamento simultâneo" dessas etapas. Um mês era o tempo necessário para o preparo e controle da vacina, atendendo-se aos "quesitos mínimos ... das normas estabelecidas pela OMS para produtos biológicos".

O caráter repetitivo das operações, executadas manualmente, também impunha um limite à capacidade de produção, correndo-se o risco de "saturação", caso os técnicos fossem forçados a ultrapassá-lo. Para ir além desse limite, havia "necessidade imperiosa de duplicação de pessoal ... bem como de alguns equipamentos e de dependências laboratoriais, como salas à prova de poeira".[68]

O índice de contaminação bacteriana endógena dos ovos adquiridos em granjas comuns ainda era tão elevado que, no verão, o laboratório tinha de paralisar suas atividades.

Em 1981, foram elaborados dois relatórios sobre a sua situação. O consultor da OPAS/OMS, dr. J. P. Digoutte, diretor do Instituto Pasteur de Dacar,[69] assinalou outros problemas além daquela rotineira interrupção dos trabalhos nos meses mais quentes e chuvosos do ano. Não havia "protocolo documentado sobre o controle de fabricação e qualidade", o que o chefe do

laboratório atribuía ao fato de ser a vacina preparada pelo "mesmo pessoal durante muitos anos". O consultor da OPAS/OMS reconheceu que, de fato, eram experientes e qualificados os técnicos treinados por Henrique Penna. Ainda assim, recomendou a preparação de protocolo detalhado dos métodos de produção e de controle da qualidade da vacina, sugerindo, ainda, que os testes de inocuidade dos lotes secundários fossem feitos em dez símios, e não em seis, como se fazia.

O acordo de cooperação com os japoneses acabara de ser firmado (1980-1984), e a Fiocruz pretendia utilizar o *know-kow* que ia servir à produção das vacinas contra o sarampo e a poliomielite, para modificar o método de avaliação do título ou potência da antiamarílica, substituindo os camundongos pela cultura de células. O consultor da OPAS recomendava ainda que se aperfeiçoasse o método de determinação da umidade residual dos lotes produzidos, e se ampliassem as instalações de refrigeração e congelamento, com equipamentos que permitissem registro contínuo da temperatura.

No segundo relatório, Digoutte enfatizou os defeitos do processo de dessecação a frio do suco de embrião. A operação demorava demais, não havia controle das variações de temperatura e, no final do processo, que transcorria naquelas "árvores" que mostramos no capítulo três, não se 'manejava' com facilidade a fixação das ampolas nos tubos de borracha onde a dessecação prosseguia até o momento da selagem, que Digoutte considerava demasiado complicada. Ele recomendou a adoção de equipamento mais moderno de liofilização, que permitiria tratar cerca de quatro mil frascos de 5 c.c. de cada vez. Na época em que visitou o laboratório, o rendimento semanal era de duas mil ampolas de duzentas doses cada, com boa titulação.

Digoutte reconhecia que a produção não poderia ser elevada nas condições existentes, a menos que se recorresse a procedimentos emergenciais e temporários. Poderia ser dobrada, aumentando-se a diluição da vacina, cujo título ficaria ainda bem acima do mínimo exigido pela Organização Mundial de Saúde, que era de 1.000 LD_{50}. As cinqüenta doses contidas num frasco com título superior a 20.000 LD_{50} por dose poderiam ser transformadas em cem doses de 10.000 LD_{50} por dose. Em situações de maior gravidade, o laboratório poderia recorrer ao aparelho de dessecação a frio existente no Instituto Oswaldo Cruz. Por curtos períodos, seria possível executar, a cada semana, duas dessecações extras de quatro mil frascos cada. Após a titulação, receberiam rótulos correspondentes a cinqüenta ou cem doses, o que permitiria elevar a produção muito rapidamente para um máximo de 1.600.000 doses por semana.

Naquela época, Akira Homma, diretor de Bio-Manguinhos, e Guilardo Alves, presidente da Fiocruz, já negociavam importantes investimentos visando à modernização do Laboratório de Produção de Vacina contra a Febre Amarela. Em ofício ao ministro da Saúde, em 11 de maio de 1982,[70] Alves expôs os problemas de produção e armazenamento da vacina que haviam se tornado críticos em face da ameaça de urbanização da febre amarela. Se mudanças não fossem feitas rapidamente, a Fiocruz corria o risco até de perder a condição de principal abastecedora da América do Sul. A instituição precisava de recursos para importar materiais e equipamentos, e para aumentar o quadro de pessoal do laboratório. Não tinha condições de armazenar grande quantidade de vacina, e sua limitada estabilidade térmica constituía um problema grave, que requeria investimentos em pesquisa para ser solucionado.

Desde a reunião realizada em Washington, em janeiro de 1981, sob os auspícios do Escritório Regional da OPAS, para debater a modernização das técnicas da vacina contra a febre amarela, os laboratórios do Brasil e da Colômbia passaram a receber apoio financeiro do International Development Reasearch Center (IDRC), Ottawa. Além disso, termo aditivo ao convênio entre Fiocruz e FINEP assinado no final daquele ano destinou Cr$ 156.608.000,00 para o projeto intitulado Desenvolvimento Tecnológico das Vacinas contra a Poliomielite e Febre Amarela,[71] sob a coordenação de Homma. A parte concernente ao Desenvolvimento Tecnológico e Produção em Escala da Vacina contra a Febre Amarela recebeu recursos suplementares de outro convênio firmado em setembro de 1982 com o Banco do Brasil, que se comprometeu a fornecer até Cr$ 173.416.000,00, caso a Fiocruz participasse dos custos

Certificação do módulo laminar, na área de envasamento de ampolas do Complexo Tecnológico de Vacinas. O teste é realizado semestralmente. O funcionário à esquerda avalia a velocidade do ar circulante no ambiente e o da direita conta as partículas físicas do ar com um aparelho capaz de avaliar o tamanho e a quantidade delas.
Foto: Adriano Campos
Bio-Manguinhos/Fiocruz

com Cr$ 191.362.000,00.[72] Apoio adicional, em equipamento de liofilização e congelador subzero, foi proporcionado pela SUCAM, cujo superintendente na época era José Fiuza Lima.

O objetivo do 'projeto' era decuplicar a capacidade máxima de produção, que passaria de 15.000.000 doses anuais, em ampolas de duzentas doses, para 11.520.000 doses por mês, "ou 115.200.000 doses em dez meses". Este trecho parece indicar que ainda não se contabilizava a produção naqueles dois meses do verão em que a contaminação dos ovos era mais elevada.

As contaminações exógenas tinham diminuído em conseqüência de uma inovação introduzida no laboratório em 1977-78, ainda na gestão de Vinícius da Fonseca. A antiga sala à prova de poeiras ficou mais protegida graças à instalação de uma capela de fluxo laminar projetada em Bio-Manguinhos. Os leitores devem se lembrar das imagens reproduzidas no capítulo três, onde se vêem os técnicos a executar as delicadas operações de inoculação do vírus nos ovos e, depois, a coletar os embriões infectados, em linhas de produção que transcorriam numa extensa mesa sobre a qual pendia uma coifa ou capela de vidro destinada a proteger da contaminação os materiais manipulados. Nos anos 1950, esta coifa foi provida de lâmpadas que emitiam luz ultravioleta, na época considerada um poderoso germicida. Tudo indica que sua ação mais notável era o desconforto e, por vezes, as queimaduras que produziam nos técnicos.

A ação da chamada capela de fluxo laminar consistia em inundar a área onde se desenvolviam as manipulações com ar filtrado, em contínua circulação, portanto teoricamente desprovido de bactérias e impurezas (Akira Homma, entrevista, 05.03.2001, fita 1, lado A).

As perdas de vacina provocadas por microrganismos contidos nos próprios ovos começaram a ser controladas também em 1978, quando o laboratório passou a utilizar ovos livres de agentes patogênicos específicos (*Specific Pathogenic Free*), fornecidos pela Granja Nakano, de Sorocaba, e a Granja Resende, de Minas Gerais, sendo esta a única fornecedora, atualmente. A produção desses ovos obedece a um sistema parecido com o dos lotes vacina: os ovos F1, que correpondem à semente primária do plantel, são importados dos Estados Unidos, da granja Spafas. Em Bio-Manguinhos, os ovos S.P.F foram utilizados a princípio em combinação com ovos comuns, tornado-se o insumo exclusivo somente em 1982.[73]

No ano seguinte, o laboratório sofreu uma grande reforma. Os espaços foram melhor dimensionados, incorporando especificações que atendiam às normas internacionais relativas à produção de imunobiológicos. Criaram-se áreas de produção assépticas, com ar filtrado estéril, e normas mais rigorosas com relação à indumentária protetora dos técnicos (máscaras, luvas, toucas etc.). A qualidade do ar nas áreas de produção era monitorada somente no tocante à contaminação bacteriana (as rotinas e equipamentos de contagem de partículas seriam incorporados depois). Foram instalados novos equipamentos para incubação de ovos embrionados, para preenchimento de ampolas e liofilização a frio da vacina. Aperfeiçoaram-se outros equipamentos básicos, solucionando-se muitos dos gargalos assinalados atrás, o que permitiu quadruplicar a capacidade de produção, com apresentação da vacina em cinqüenta doses, ao invés de duzentas.

O rendimento subiu para mais de duzentas doses de vacina por embrião, graças ao reaproveitamento dos vírus existentes ainda em alta concentração no sedimento resultante da centrifugação da polpa embriônica infectada, "por ressuspensão em meio 199" (Nicolau, 1988, pp. 168-9). O líquido vacinal não envasado (*bulk*) passou a ser armazenado a granel, a -70ºC, para uso futuro. O laboratório reiniciou suas atividades prestando homenagem a Henrique de Azevedo Penna, com capacidade, agora, de formar rapidamente estoques de segurança para utilização da vacina em casos de emergência (*Informativo Fiocruz*, ano VI, nº 66, jan./fev. 1984).

O documento da OPAS/OMS resultante do Encontro para Definir Diretrizes e Protocolos para a Produção da Vacina contra a Febre Amarela em Culturas de Células, realizado em Washington, em fevereiro de 1984, confirma que houve grande melhoria na metodologia global de produção, inclusive nos protocolos, controles e testes relativos às diversas etapas do

Frascos da vacina contra a febre amarela e seu diluente.
Coc/Fiocruz

processo. O documento assinalava a permanência de alguns problemas que seriam resolvidos mais tarde — carência de uma colônia confiável de comundongos para testes de potência, finalização dos protocolos relativos ao teste do vírus em células, que foi implantado em 1984.

Câmaras frias de estocagem de imunobiológicos e veículos para a sua distribuição da Central Nacional de Estocagem de Vacina para o Ministério da Saúde. O CENADE foi estabelecido pelo Ministério da Saúde em 1983 dentro da Fiocruz, situação que perdurou por mais de uma década, até sua transferência para o próprio ministério, que passa a centralizar as atividades de estocagem e distribuição de vacinas. Rio de Janeiro, RJ, 1984.
Ccs/Fiocruz

O problema da estabilidade térmica da vacina também levou mais tempo para ser resolvido. Nos capítulos dois e três, mostramos a dificuldade que havia em levar os vírus vivos aos confins do Brasil, e as perdas de vacinas ou falhas de imunização que aconteciam em decorrência de sua exposição ao sol e ao calor. Quando iam para o interior nos anos 1930 a 1960, as equipes de vacinação tinham de levar "uma máquina para fabricar gelo que era chamada 'a máquina infernal', porque era uma trabalheira tremenda para se produzir quantidade pequeníssima de gelo" — recorda Fonseca da Cunha (entrevista, 8ª fita, 03.03.88). "Eu, quando fui [executar] um programa de vacinação no interior do Pará, recebia gelo de Belém. Tínhamos um representante lá que se encarregava de colocar numa embarcação trinta quilos de gelo por semana. Eu recebia dez, quinze quilos".

Vimos, inclusive, no capítulo três, que a decisão de concentrar grande número de doses num único frasco era uma forma de minimizar os problemas logísticos de transporte e conservação da vacina. No Brasil, a disseminação do consumo de geladeiras a partir da década de 1970, a montagem de uma rede de frio mais eficiente e a neutralização da característica termolábil da vacina nos anos 1980 tornaram mais vantajosa sua apresentação em cinqüenta doses e, mais recentemente, em cinco doses apenas. Todas as vacinas feitas com vírus vivos deterioravam-se muito rapidamente quando expostas a temperaturas superiores a 20ºC, como foi demonstrado por estudos feitos em 1947 e 1971.[74] Segundo Monath (1996, p. 175), este foi um dos principais obstáculos à difusão da antiamarílica na África e nos países de língua inglesa. Depois que o Programa Ampliado de Imunizações foi instituído pela Organização Mundial de Saúde, em meados dos anos 1970, tendo o sarampo como um de seus principais alvos, desenvolveram-se métodos quantitativos mais precisos para testar as vacinas virais, e se verificou que não resistiam ao tempo de estocagem indicado nos rótulos. Os grandes fabricantes responderam rapidamente às exigências da OMS e, no começo dos anos 1980, as vacinas instáveis tinha sido quase totalmente eliminadas do mercado mundial (Mann, 1988, pp. 260-1).

Para estabilizar a vacina contra a febre amarela, laboratórios da Inglaterra e França desenvolveram formulações similares àquela aplicada inicialmente à vacina contra o sarampo, combinando basicamente açúcares (lactose, sorbitol), aminoácidos e cátions divalentes (Burfoot, Yound e Finter, 1977, pp. 173-9; Barme e Bronnert, 1984, pp. 435-42).

Oscar de Souza Lopes, médico virologista do Instituto Adolfo Lutz, sobrinho de Hugo de Souza Lopes, um dos cientistas cassados pelo regime militar. Falecido em 1988, foi o responsável pela estabilização térmica da vacina 17DD e pelo desenvolvimento de uma metodologia visando à produção desta vacina em cultura de tecidos. 1987.
Vídeo Vacinas/Vídeo Saúde/Fiocruz.

O primeiro estudo sobre a termoestabilidade da vacina antiamarílica brasileira foi realizado pelo dr. Ricardo Gshak, do Instituto Evandro Chagas e da Universidade Federal do Pará (Belém), durante o tempo em que trabalhou em Londres, na London School of Hygiene and Tropical Medicine. Ele comparou uma vacina estabilizada produzida por um laboratório comercial com a vacina de Bio-Manguinhos, e verificou que havia enorme diferença entre as duas: o tempo de estocagem a 8ºC da primeira foi estimado em mais de cinco anos, e a da última, em menos de três meses .[75]

Em 1985, a Organização Mundial de Saúde patrocinou um estudo sobre a estabilidade térmica das vacinas antiamarílicas disponíveis, feitas a partir de vírus 17D.[76] O estudo foi realizado num laboratórios do Instituto Pasteur, em Paris (WHO, Collaborating Centre for Biological Standardization) e no laboratório de George F. Mann, na London School of Hygiene and Tropical Medicine. Seu objetivo era verificar a capacidade que tinham as vacinas de resistir ao transporte até áreas remotas sem a cadeia de frio recomendada para a conservação ideal da vacina — estocagem até 12 meses a temperatura inferior a 4ºC. As vacinas produzidas por 12 laboratórios reconhecidos pela OMS tiveram sua estabilidade testada simultaneamente nos dois laboratórios.

Os resultados, reunidos em 1986, mostravam que havia vacinas estáveis e não estáveis, tomando-se por base critério similar àquele usado anteriormente para avaliar as vacinas contra o sarampo. A vacina de Bio-Manguinhos, que sempre teve título bastante elevado, satisfez à primeira exigência para ser usada nos Programas Ampliados de Imunização: ainda possuía título superior a 1.000 LD_{50} por dose humana (medidos em PFU, ou *plaque forming units*, titulação em cultura de células equivalente à obtida em camundongos) após duas semanas de exposição à temperatura de 37ºC. Mas foi reprovada no segundo critério: a perda de título naquele período foi mais acelerada do que a curva descrita pela função 1.0 $\log_{10}LD_{50}$.[77]

Quando esse estudo foi publicado em 1987, o problema já tinha sido corrigido. A pesquisa que resultou na estabilização da vacina foi desenvolvida por Oscar de Souza Lopes, um virologista que conquistara renome ao isolar e descrever um novo arbovírus, o rocio, encontrado na região litorânea do sul de São Paulo. Akira Homma, que trabalhara com ele no Instituto Adolfo Lutz, trouxe-o para Bio-Manguinhos em 1983. Souza Lopes esteve em Londres, mas sua estada lá não foi muito proveitosa. Segundo George F. Mann (1988, p. 263), que seria contratado depois como consultor de Bio-Manguinhos, as fórmulas de estabilizadores eram segredos comerciais guardados a sete chaves. Além do mais, havia poucas publicações científicas na área. Baseando-se na tecnologia da vacina contra o sarampo, que os japoneses acabavam de transferir

para Bio-Manguinhos, Souza Lopes desenvolveu um complexo estabilizador à base de sorbitol, sacarose e glutamatos, que passou a ser adicionado ao suco embriônico puro infectado com vírus 17D.

A vacina em cultura de tecido

O projeto de Souza Lopes, na realidade, era mais ambicioso. Procurou desenvolver a nova tecnologia de produção da vacina antiamarílica, substituindo o cultivo do vírus em ovos embrionados pelo cultivo em células, *in vitro*. Contou com o apoio financeiro e material da Organização Pan-Americana de Saúde e do International Development Research Centre, uma instituição pública criada pelo Parlamento do Canadá em 1971 com o objetivo de "auxiliar pesquisadores e comunidades no mundo em desenvolvimento a encontrar soluções para seus problemas sociais, econômicos e ambientais" (www.idrc.ca).

Segundo Halstead (1998, p. 237), as agências internacionais de saúde faziam forte pressão para que os produtores mudassem para o novo substrato biológico.

Como vimos, a adaptação das subamostras em uso do vírus 17D à cultura de células foi uma das principais recomendações feitas pelo Simpósio Internacional sobre Febre Amarela, realizado em Belém, em abril de 1980, e o tema central da reunião de especialistas realizada em Washington, em fevereiro de 1984. Previa-se que a nova tecnologia teria diversas vantagens sobre a tradicional. Seria mais segura, pois permitiria eliminar os vírus da leucose e de outras doenças aviárias, e as proteínas animais presentes no ovo, que provocavam reações alérgicas em certas pessoas. Seria também mais barata (um ovo embrionado S.P.F., por exemplo, custava aproximadamente um dólar) e mais veloz, permitindo, assim, grande aumento na produção da vacina a um custo muito menor.[78]

Os especialistas presentes em Washington reconheciam, no entanto, que o desenvolvimento da nova tecnologia enfrentaria problemas complexos. Estavam em curso estudos visando a obter uma vacina contra o dengue, e eles mostravam que a adaptação de vírus atenuados e já caracterizados a novos substratos celulares (neste caso, pulmão de fetos de *rhesus*) podia resultar em significativas mudanças em sua biologia e comportamento. O vírus da rubéola, que não era reatogênico para crianças, após 77 passagens em células primárias de rim de macaco verde africano (*Cercopithecus callitrichus*), readquirira sua virulência com apenas algumas passagens em células primárias de rim de cachorro (Halstead, 1988, pp. 236-7). A própria experiência brasileira com a vacina contra a febre amarela tinha demonstrado, em 1939-42, quão instável era o vírus antes da adoção do sistema de lotes semente.

Outra dificuldade residia na inadequação dos "marcadores biológicos" usados para aferir a segurança e imunogenicidade das vacinas antiamarílicas. As novas sementes desenvolvidas a partir da cultura em células teriam de ser extensamente testadas em *rhesus* e camundongos, mas as reações clínicas, sorológicas e de comportamento desses animais à ação do vírus, e as lesões *post mortem* já não constituíam critérios tão precisos para especialistas que abordavam a questão do ponto de vista da biologia molecular, histoquímica e genética dos anos 1980. Assim, concomitantemente ao desenvolvimento de vírus semente adaptados à cultura em células, seria necessário explorar o potencial de novos marcadores *in vitro* e *in vivo*, confiáveis e reprodutíveis, menos onerosos técnica e financeiramente, para monitorar mudanças que pudessem ocorrer na virulência e neurotropismo do vírus a cada passagem pelo novos substratos.

Os investigadores que iam se dedicar ao desenvolvimento da nova tecnologia teriam de levar em conta certas recomendações. O substrato devia consistir em células de embrião de galinha sem cabeça, com nove a doze dias de idade, ou células diplóides de outra procedência, desde que atendessem às exigências da OMS no tocante à contaminação e que já houvessem sido utilizadas na preparação de vacinas feitas com vírus vivos atenuados. O inóculo original seria uma derivação do 17D livre do vírus da leucose aviária.

Os protocolos de pesquisa teriam de especificar os procedimentos usados para desagregar as células e convertê-las

em placas; os nutrientes, meio e ph que permitiram manter as placas celulares, o tempo de incubação até se inocular nelas o vírus, as características de seu crescimento naquele substrato, especificando-se multiplicidade da infecção, temperatura de incubação, tempo e número de colheitas de vírus.

Os protocolos de produção deviam especificar métodos usados para incrementar o rendimento das colheitas e controlar a estabilidade genética do vírus, assim como as técnicas destinadas a assegurar a estabilidade térmica do produto durante as etapas de clarificação, armazenagem do *bulk* e liofilização da vacina.[79]

Na comunicação apresentada ao Simpósio Internacional sobre Febre Amarela e Dengue, realizado na Fiocruz, em maio de 1988, Souza Lopes (1988, p. 253) declarou que "basicamente, as etapas de produção seguiram as linhas determinadas pela produção da vacina contra o sarampo". A tecnologia transferida pelos japoneses facilitara "em muito a obtenção das células necessárias, assim como seu controle".

Naqueles vidros em forma de garrafa deitada, de fundo chato e boca inclinada que se vêem nos laboratórios de cultura de células, Souza Lopes (1988, p. 253-4) cultivou o vírus daquela subamostra do 17 D fornecida pela OMS, isenta de leucose aviária — lote semente 213/77 Br. — em monocamada de fibroblastos primários de embrião de pinto, que são células primárias, ou jovens, muito plásticas do tecido conjuntivo, responsáveis pela formação de tecido fibroso e de material intercelular amorfo.

A primeira etapa da pesquisa consistiu na obtenção do meio de manutenção adequado para as células e o vírus. O soro fetal bovino, usado a princípio, foi substituído pelo meio 199, acrescido de uma mistura de insulina, transferrina e selenito de sódio.[80] A incubação do vírus no substrato celular deu resultados variáveis conforme a temperatura. A 37ºC, a titulação mais elevada ocorria no terceiro dia; a 29ºC, o melhor resultado se alcançava somente no quinto ou sexto dia; a 25ºC, a titulação era muito baixa. A estabilidade do produto foi testada em três ciclos de congelamento e descongelamento. O uso do meio 199 sem estabilizador resultava em queda acentuada no título; com estabilizador feito à base de sacarose e glutamato de sódio, se obtinha resultado similar ao daquele meio combinado com soro fetal bovino.

Souza Lopes produziu três lotes experimentais de vacina. Os resultados foram homogêneos quer em relação às titulações feitas por plaqueamento em células vero, quer no tocante às perdas observadas durante a liofilização. Os lotes satisfizeram os padrões internacionais em todos os testes, inclusive o de termoestabilidade e umidade residual.

Renato Marchewsky, do Departamento de Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos, fez os testes de neurovirulência usando macacos *cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) recebidos do Hazleton Research Primates nos Estados Unidos — dez macacos por teste. Depois de serem inoculados intracerebralmente com a vacina experimental e com as vacinas controle,[81] cada animal foi observado por trinta dias, registrando-se, diariamente, a temperatura retal e o escore clínico, graduado segundo quatro níveis correspondentes à gravidade da lesão causada pelo vírus: fraqueza, paralisia parcial, paralisia incompleta e, por fim, quando o animal já se achava no fundo da gaiola, totalmente apático, "paralisia completa e flácida", podendo chegar à morte. Ao trigésimo dia, se isso não houvesse acontecido, era sacrificado. Faziam-se vários cortes e se preparavam as lâminas para a avaliação histopatológica das lesões produzidas no sistema nervoso central. Marchewski (1988, p. 251) observou

> soroconversão satisfatória em todos os experimentos. As vacinas em cultivo celular apresentaram níveis mais altos de viremia que as vacinas controle. Nenhum sinal clínico de encefalite foi observado nas vacinas experimentais, assim como hipertemia. A temperatura retal jamais excedeu 40ºC. A interpretação dos resultados histopatológicos revelou que as vacinas experimentais em cultivo celular apresentaram índices de severidade satisfatórios, diante das vacinas controles. Concluímos que os lotes experimentais ... estão aprovados quanto à imunogenicidade e neurovirulência, em comparação com os padrões internacionais.

Marcos Freire (entrevista, 22.03.2001) considera que o desempenho do produto desenvolvido por Souza Lopes foi

superior ao da vacina tradicional de Bio-Manguinhos. O dr. Scott B. Halstead, da Fundação Rockefeller, que temia mutações perigosas no vírus vacínico, recebeu com alívio os resultados apresentados por Marchewsky. Considerou, também, notável o resultado da comparação entre as vacinas produzidas em ovos embrionados e em cultura de tecido de embrião de galinha.[82]

O rendimento da nova técnica foi 15 vezes superior ao da técnica tradicional: enquanto esta gerava trezentas doses de vacina por cada ovo inoculado, Souza Lopes (1988, pp.253-4). conseguiu 4.500 doses por fibroblastos extraídos de cada embrião. Contudo, o consumo de inóculo era muito alto. Este foi o grande problema da técnica desenvolvida por Souza Lopes. Um lote semente secundário, que poderia alimentar por dez anos a produção de vacinas em ovos embrionados, acabaria em menos de um ano na cultura de células, porque esta requeria quantidade muito maior de vírus no inóculo inicial. Quando se testam os vírus de referência da vacina, têm de ser usados vinte macacos *rhesus*, que custam hoje, aproximadamente, três mil dólares cada. Com uma técnica de baixa produtividade por lote semente, o investimento se torna proibitivo (Maria da Luz F. Leal, entrevista, 04.02.01, fita 2, lado A).

George French, consultor da OMS, chamado para avaliar o projeto, confirmou que seria economicamente inviável a produção industrial da vacina por aquela técnica. Suas potencialidades anularam-se temporariamente, em virtude da morte prematura de Souza Lopes, em 1988, sem deixar assistente que estivesse em condições de dar continuidade ao projeto.

Segundo Guillermo Contreras (1988, p. 239), chefe da Divisão de Produtos Virais do Department of Health and Welfare do Canadá, os aspectos relativos ao controle da vacina feita em cultura de tecido foram debatidos por representantes da OPAS, do IDCR e de Bio-Manguinhos numa reunião na Fiocruz, em março de 1985. Ficou estabelecido que os testes de neurovirulência e de marcadores genéticos seriam confirmados por laboratórios externos. Amostras dos lotes preparados por Souza Lopes chegaram a ser enviados para o National Institute of Health, em Bethesda, Estados Unidos, onde foram testados pelo dr. Paulo Albrecht. A informação foi dada por Fonseca da Cunha, na época do Simpósio Internacional sobre Febre Amarela e Dengue, que também debateu as possibilidades de uma vacina contra o dengue, doença que constituía assunto novo no Brasil.

O mais importante parceiro de Bio-Manguinhos nesta série de inovações ocorridas no Laboratório de Febre Amarela durante os anos 1980 foi o já mencionado International Development Research Centre, do Canadá. O projeto nº 820225, que começou a dar apoio, material e financeiramente, a partir de 5 agosto de 1983, fundamentava-se na suposição de que na "América Latina, as condições ecológicas são tais que uma epidemia [de febre amarela] ... devastadora pode irromper a qualquer momento". Os recursos destinavam-se à modernização das vacinas produzidas pela Fiocruz e pelo Instituto Nacional de Salud. O laboratório colombiano não correspondeu às expectativas do projeto, interrompendo-se a ajuda do IDRC em outubro de 1986.

Na avaliação de Lawrence Gelmon, supervisor do IDRC, os pesquisadores brasileiros liderados por Souza Lopes concentraram-se na melhoria da estabilidade térmica da vacina, nos estudos sobre a vacina reconstituída e no desenvolvimento de técnicas de controle de sua qualidade. Verificaram que a sacarina e o glutamato de sódio protegiam a vacina e aumentavam seu tempo de estocagem. Também testaram a estabilidade do vírus em amostras de vacina reconstituída com vários diluentes. Verificaram que a água destilada era o diluente mais eficaz, conservando a potência da vacina por até seis horas depois que era reconstituída. Tinham conseguido desenvolver um método de titulação que aperfeiçoava o controle da qualidade da vacina (Lopes, Guimarães e Carvalho, 1987, pp. 323-9). Segundo Gelmon, ao elevar os níveis de produção e prolongar o tempo de estocagem e de vitalidade da vacina, os pesquisadores de Bio-Manguinhos tinham conseguido assegurar estoques suficientes para enfrentar as epidemias rurais e urbanas que todos temiam (http://idrinfo.idrc.ca/scripts/minisa.dll).

O acordo com a Nigéria

A colaboração entre as instituições canadense e brasileira teve mais um resultado importante. Ambas participaram da modernização do laboratório produtor de vacina antiamarílica da Nigéria, no auge de uma crise epidêmica de grandes proporções.

A febre amarela no continente africano tem características diferentes da doença nas Américas. A partir de 1925, quando se iniciaram as investigações sorológicas mais sistemáticas naquele continente, por iniciativa da Fundação Rockefeller e dos institutos de pesquisa da Inglaterra, França e Alemanha, a zona onde a febre amarela é endêmica começou a ser delimitada com mais precisão. Na ampla faixa que se estende da costa ocidental à oriental, e da borda do Saara a Angola, entre 15º de latitude norte e 10º de latitude sul, a doença ocorre sob a forma de casos esporádicos silvestres, nas florestas, ou de surtos de dimensões variáveis nas zonas rurais e, mais raramente, urbanas das planícies com vegetação característica de savana.

Além do *Aedes aegypti*, pelos menos 16 espécies de mosquito se mostraram capazes de transmitir o vírus amarílico, variando as populações de vetores de região para região. O ciclo de manutenção enzóotico na zona de florestas tropicais depende de transmissão de macaco a macaco, durante todo o ano, pelo *Aedes africanus* principalmente As infecções humanas ocorrem aí com um padrão endêmico, já que a densidade vetorial não alcança níveis suficientes para causar epidemias ou difusão inter-humana do vírus. Nas savanas úmidas, durante a estação das chuvas, ocorrem epidemias intermitentes com macacos ou humanos servindo de hospedeiros intermediários ao vírus da febre amarela (Monath, 1991, pp. 31-5; Meegan, 1988, p. 219; Nasidi, 1988, pp. 41-2).

Vacinações em massa começaram a ser praticadas na África ocidental francófona a partir dos anos 1940, com o vírus neurotrópico francês, em geral aplicado junto com a antivariólica, por escarificação. Chegaram a ser imunizados 25 milhões de pessoas, num ciclo quadrienal, o que fez desaparecer as epidemias na região. Aquela mesma vacina foi usada, emergencialmente, no Panamá, Honduras e Costa Rica, em 1951. Nesses países, e na Nigéria, onde houve surtos em 1951-52, ocorreram diversos casos de encefalite pós-vacinal, que confirmaram as suspeitas de que não era uma vacina segura. Depois dos acidentes, o Bureau Sanitário Pan-Americano recomendou que nas Américas fossem aplicadas somente as vacinas feitas com subamostras do vírus 17D.

país	anos	casos	mortes
Gâmbia	1978-79	8.400	1.600
Etiópia	1960-62	100.000	30.000
Senegal	1965	20.000	6.000
Burkina Fasso	1983	25.000	14.000
Nigéria	1969	10.000	4.000
Nigéria	1986-87	50.000	12.000

Fonte: Pasta Convênio Fiocruz/Nigéria. LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Os países africanos de língua inglesa sempre relutaram em usar o vírus neurotrópico francês, e como nunca se conseguiu transformar uma subcepa do 17D em vacina passível de ser usada por escarificação, não se implementou nesses países uma política eficiente de imunizações. A cobertura vacinal nos países francófonos era elevada até o início dos anos 1960, quando as vacinações foram interrompidas. Desde então, as epidemias vêm se sucedendo, com maior intensidade nos países anglófonos da África ocidental.

Em abril de 1982, quatro aldeias no centro da Costa do Marfim, de onde não havia relatos da doença desde 1943, foram vitimadas por um surto com transmissão por *Aedes aegypti*. No ano seguinte, uma epidemia mais grave, disseminada pelo vetor selvático, *Aedes furcifer*, atingiu Burkina Fasso e Gana. Nestas regiões, foram usados pela primeira vez os modernos instrumentos de diagnóstico — o teste ELISA (*enzime-linked immunosorbent assay*), para determinar a presença, no soro, de complexos antígeno-anticorpo IgM, assim como uma técnica que permitia isolar o vírus de amostras em que a infeção era mascarada por complexos imunes.

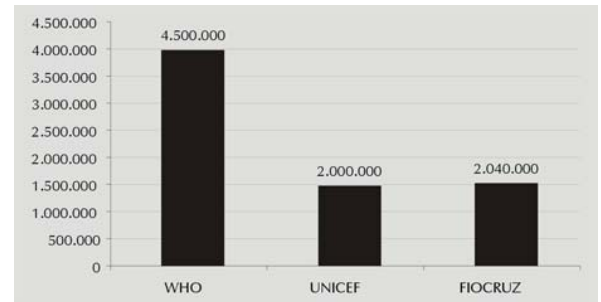
O aprimoramento do diagnóstico foi viabilizado por trabalho pioneiro de Jack J. Schlesinger e Michael W. Brandiss,

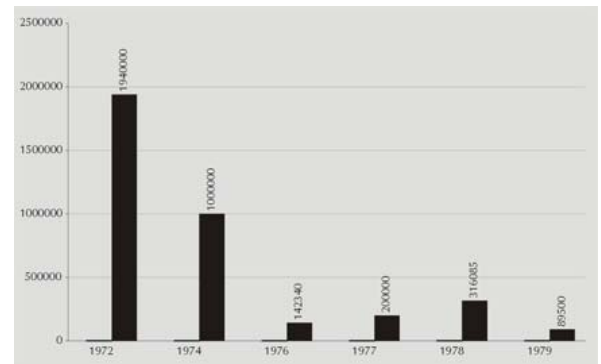
na Universidade de Rochester. Ao mapearem epítopos ou, em outras palavras, regiões específicas da proteína viral da febre amarela associadas à virulência, puderam desenvolver os anticorpos monoclonais. Os imunoensaios em que estes anticorpos clonados reagem, de forma facilmente legível, com o antígeno extraído de doentes, possibilitaram diagnósticos muito mais rápidos dos que os obtidos anteriormente com os testes de proteção em camundongos e os exames de fragmentos de fígados extraídos por viscerotomia.[83]

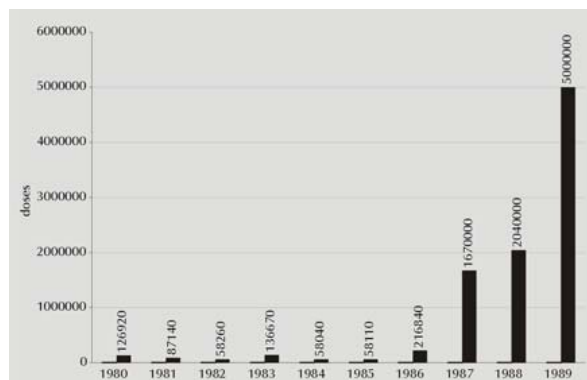
A mais grave das epidemias africanas das últimas décadas começou em setembro de 1986, na parte oriental da Nigéria. A equipe de investigadores enviada pela Organização Mundial de Saúde, da qual faziam parte, entre outros, Thomas Monath, Jose Esparza e Abdulsalami Nasidi, de Lagos, verificou, nas aldeias rodeadas de sepulturas recém-escavadas, que de um total de duzentos mil indivíduos, aproximadamente dez mil manifestaram, clinicamente, a doença, e mais de cinco mil morreram. O transmissor foi o *Aedes africanus,* já apontado como o mais prevalente na região pelos grupos de pesquisa que estudaram intensamente a ecologia dos vetores africanos da febre amarela nos anos 1970. O grupo de Monath verificou uma situação até então desconhecida: a espécie responsável pela manutenção enzoótica da doença na zona de florestas também assumia o papel de vetor epidêmico no mosaico floresta — savana, onde foi responsável por intensa transmissão do vírus entre humanos (Monath, 1991, p. 35).

Meses depois, a febre amarela irrompeu na parte ocidental da Nigéria, a quinhentos quilômetros de distância, principalmente em Ogbomosho, uma cidade de seiscentos mil habitantes. Monath e os demais integrantes da força-tarefa enviada à região constaram que apenas 20% da população foi infectada; 3% desenvolveram a doença, falecendo mais de 50% dos hospitalizados e 20% dos não hospitalizados. A campanha de vacinação em massa foi dificultada por problemas logísticos e pela resistência da população, atingindo menos de 10% dela.

A transmissão pelo *Aedes aegypti* naquela epidemia urbana constituía uma prova de que não eram infundados os temores de urbanização da febre amarela silvestre. O grupo encabeçado por Monath verificou que, historicamente, as epidemias urbanas ocorridas na América tinham tido índices de transmissão e morbidade muito superiores àqueles observados na Nigéria, não obstante houvesse aí grande população do vetor. O dr. Walter Tabachnick e colaboradores, da Universidade de Yale, já tinham assinalado a baixa suscetibilidade ao vírus amarílico de linhagens do *Aedes aegypti* da África ocidental. Monath, Barry Miller e Tabachnick confirmaram que era um vetor menos eficiente do que as subpopulações de *Aedes aegypti* das

Vacinas contra a febre amarela importadas pela Nigéria — ano 1988

Fonte: Pasta Convênio Fiocruz/Nigéria. LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Vacinas contra a febre amarela fornecidas pela Fiocruz à Nigéria — década de 1970

Fonte: Pasta Convênio Fiocruz/Nigéria. LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Vacinas fornecidas pela Fiocruz à Nigéria — década de 1980

Fonte: Pasta Convênio Fiocruz/Nigéria. LAFA/Bio-Manguinhos/Fiocruz

Américas.[84] Se densidade elevada de um vetor relativamente incompetente para a transmissão da febre amarela podia ocasionar uma epidemia, tornava-se mais frágil a hipótese usualmente adotada para explicar a ausência da doença na Ásia. Estudos recentes de Aitken e Tabachnick tinham mostrado, inclusive, que as populações asiáticas do *Aedes aegypti* eram vetores melhores do que as da África ocidental.

A resistência da população à vacina é outro aspecto diferencial da história da febre amarela na África e nas Américas. Apesar disso, a vacina é a única arma contra as epidemias das modalidades urbana, rural e silvestre da doença.

A Nigéria possuía um laboratório produtor. O Federal Vaccine Production Laboratory, criado originalmente em 1925 pela Fundação Rockefeller para o estudo da febre amarela naquela parte da África, começara a produzir a vacina antivariólica em 1930, a anti-rábica em 1948 e a antiamarílica em 1952. No auge da crise dos anos 1980, por influência dos organismos internacionais de saúde, o governo nigeriano decidiu incluir a vacinação contra a febre amarela em seu Programa Ampliado de Imunizações (PAI), o que iria requerer a produção de cinco a seis milhões de doses por ano, para atender, inclusive, às necessidades de países vizinhos.

Celebrou, então, o acordo de cooperação técnica com o IDRC e a Fiocruz. Suas bases foram delineadas por um subcomitê no âmbito da Comissão Mista Econômica Brasil—Nigéria , reunida em Lagos, em dezembro de 1987. A Nigéria concordou, então, em comprar vacinas somente de Bio-Manguinhos até que seu laboratório estivesse apto a abastecer o país. O protocolo de intenções concernentes às atividades de treinamento, equipamento, arquitetura e consultoria foi formalizado em 1988, quando Abdulsalami Nasidi, o principal interlocutor do lado nigeriano, participou do Simpósio Internacional sobre Febre Amarela e Dengue realizado na Fiocruz.

Ao que parece, os canadenses ingressaram no convênio em 1991, quando foi elaborado novo cronograma de atividades, tendo em vista os problemas administrativos que haviam retardado a execução do anterior. A Fiocruz deu suporte à modernização física e estrutural do laboratório — reforma de sua arquitetura, adequação dos equipamentos, sistema de refrigeração, controle de ambiente etc. Entre 1987 e 1992, 14 técnicos nigerianos realizaram estágios de aperfeiçoamento em Manguinhos, em microbiologia, manutenção, zoologia, físico-química e virologia. A anulação das eleições de junho de 1983 pelo ditador Babandiga levou Nasidi à chefia do Ministério da Saúde nigeriano, meses depois de ter sido inaugurado o novo Federal Vaccine Production Laboratory, em Lagos (29.01.1993).[85]

Febre amarela e dengue põem a saúde pública brasileira de joelhos

Em março de 1980, o ministro da Saúde, Waldir Arcoverde, anunciou que daria cabo do *Aedes aegypti* em dois a três anos (*Jornal do Brasil*, 07.03.1980). Os sanitaristas brasileiros externavam, então, pelos jornais opiniões divergentes sobre o risco de reurbanização da febre amarela. Quando a população de Santos, assustada, pediu vacina, o superintendente da SUCAM, José Fiúza Lima, declarou que não havia necessidade dela. Seu argumento, e de outros médicos, inclusive Arcoverde,

era que dificilmente haveria transmissão de febre amarela pelo *Aedes aegypti*. Para que isso acontecesse, seria necessário que "um caçador" (era sempre esta a figura tomada como exemplo) fosse picado por um *Haemagogos* previamente infectado por macaco no interior do Brasil e, no prazo máximo de 72 horas, este homem fosse picado, também, pelo vetor urbano.

Certos sanitaristas julgavam que, em tão pouco tempo, esse homem virêmico não conseguiria se deslocar do território da febre amarela silvestre para o do *Aedes aegypti* (*Folha de S. Paulo*, 04.03.1980). O diretor da SUCAM em Santos, Iram Belém da Silveira, pensava diferente: uma pessoa contaminada no Amazonas poderia iniciar a cadeia de transmissão naquela cidade, "pois ao contrário do que é feito com os passageiros de vôos internacionais, os de vôos internos não recebem aplicações de vacinas" (*O Estado de S. Paulo*, 07.03.1980).

À medida que os surtos de febre amarela silvestre e os focos de *Aedes aegypti* foram se aproximando, aumentou a preocupação com o ressurgimento da febre amarela urbana. Em março de 1981, o sanitarista Mário Magalhães fez enfática advertência nesse sentido, alertando que o mosquito já dominava praticamente toda a costa brasileira (ibidem). Por mais rigorosa que fosse a fiscalização nos portos e aeroportos e os trabalhos antiestegômicos nas cidades, o esforço para erradicar outra vez o *Aedes aegypti* seria em vão, se não fosse acompanhado de iniciativas similares em outros países comprometidos. Era preciso reconstruir a orquestração continental que quase levara à solução do problema nos anos 1930 a 1950.

Os apelos dirigidos por Arcoverde às agências internacionais foram se multiplicando, à medida que seu Programa de Febre Amarela dava sinais cada vez mais eloqüentes de não ser capaz de subjugar os focos de *Aedes aegypti*. Nas 33ª e 34ª assembléias mundiais de saúde, realizadas em Genebra, em maio de 1980 e 1981, exortou os países americanos a honrarem o compromisso de lutar pela erradicação do mosquito, o que não vinha sendo feito (*O Globo*, 12.05.1980; *Correio Braziliense*, 25.05.1981). Em fins de 1980, defendeu em reunião da Organização Pan-Americana de Saúde que os Estados Unidos participassem da ação intercontinental com ajuda financeira e medidas efetivas de controle em seu território.

Em outubro de 1977, na gestão ainda do ministro Paulo de Almeida Machado, a delegação brasileira, chefiada por Norberto Bica, contestara naquele mesmo fórum a tese norte-americana de que a vacinação em massa devia substituir a erradicação do vetor urbano nos países sujeitos à febre amarela. Os Estados Unidos alegavam que não temiam a doença, por não terem o *Haemagogus*; o *Aedes aegypti* só os ameaçava como transmissor da dengue. Oficialmente, a OPAS endossou a campanha contra o vetor, mas, na prática, os países membros não se engajaram nela (*Jornal do Brasil*, out. 1977; *O Estado de S. Paulo*, 03.04.1981). Os documentos produzidos por aquela agência e pela Organização Mundial de Saúde, concernentes à modernização das vacinas antiamarílicas do Brasil e da Colômbia, traziam, nas entrelinhas, a admissão da impotência contra o mosquito e da inevitabilidade da febre amarela urbana.

Ao longo de 1980 e 1981, o dengue começou a figurar no discurso das autoridades brasileiras como ameaça complementar, sobretudo após a violenta epidemia do tipo hemorrágico que grassou em Cuba, atingindo 344.203 pessoas numa população de dez milhões de habitantes. No auge da epidemia, entre junho e outubro de 1981, chegaram a ser notificados 11.701 casos num único dia (Martinez et al., 1987, pp. 148-57).

As notícias publicadas nos jornais em 1980 e 1981 deixam entrever as intensas articulações que os sanitaristas brasileiros faziam visando a arregimentar apoios internacionais para o reinício da ação continental contra o *Aedes aegypti*.[86] Concretamente, foram dados passos muito tímidos nessa direção. Em 30 outubro de 1980, Arcoverde reuniu-se, em Foz do Iguaçu, com Adam Jimenez, ministro da Saúde e Bem-Estar Social do Paraguai, para definir um plano de ação contra as doenças endêmicas que assolavam a área de Itaipu Binacional (*Jornal de Brasília*, 30.10.1980).

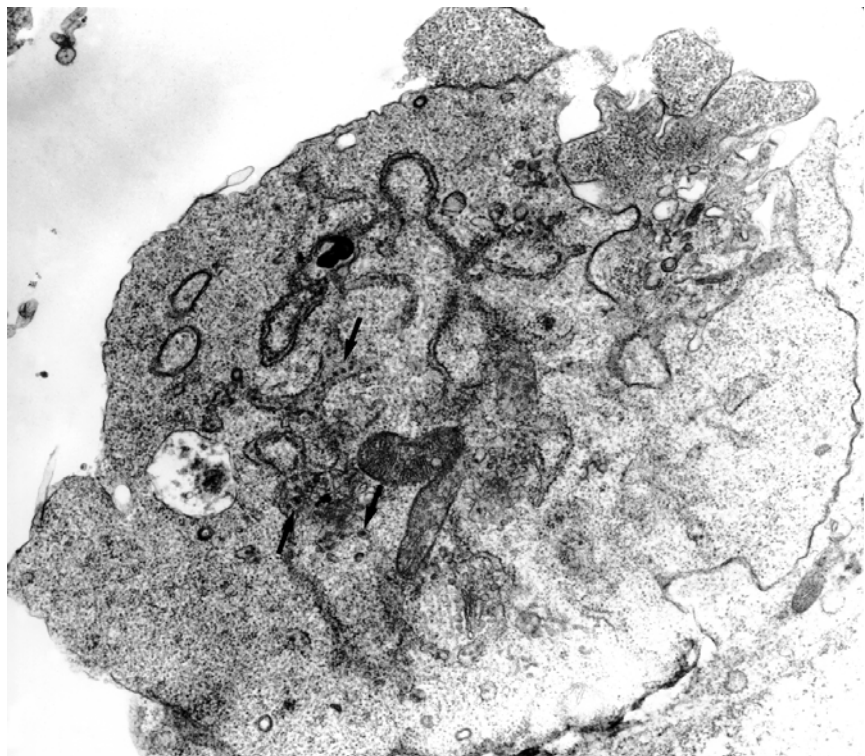
Em fevereiro de 1982, os ministros das Relações Exteriores do Brasil e Venezuela firmaram um acordo visando à prevenção de doenças transmissíveis na fronteira entre os dois países.[87] Na fronteira com o Uruguai, o controle começou a ser

implantado em julho do mesmo ano, inclusive "da potência, inocuidade e esterilidade de antígenos e outros produtos biológicos" (*Zero Hora*, 26.07.1982). Depois da eleição do primeiro diretor brasileiro da OPAS, Carlyle Guerra de Macedo, em 22 de setembro de 1982, a agência passou a dar maior atenção ao controle não apenas da febre amarela como de outras doenças evitáveis por meio de imunização.[88]

No começo de 1984, os surtos de febre amarela silvestre recrudesceram, registrando-se 45 casos até maio, o que correspondia a cerca de 34% do total acumulado desde 1979.[89] A verba de CR$ 15 bilhões concedida à SUCAM para o combate ao *Aedes aegypti* foi considerada insuficiente, e os dirigentes daquele órgão anunciaram, então, que pretendiam imunizar as populações das áreas já infestadas pelo mosquito no Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia e Paraná.

O estado de São Paulo foi o protagonista desta conjuntura. As equipes da SUCAM tiveram de retornar a Santos, no final daquele ano, para combater focos de *Aedes aegypti* que, no começo de 1985, apareceram pela primeira vez no Guarujá (*Folha de S. Paulo,* 31.05.1985).

Febre amarela silvestre e *Aedes aegypti* voltaram a se encontrar na cidade de Presidente Prudente, 560 quilômetros a oeste da capital, reavivando o pânico em relação à febre amarela urbana. A ligação entre os transmissores das duas modalidades da doença pareceu, a princípio, ter sido estabelecida não pelos "caçadores" mencionados atrás, e sim por dois motoristas de caminhão que agonizaram e morreram naquela cidade. Um terceiro doente sobreviveu (*O Globo*, 02.06.1985).

O ministro da Saúde, Carlos Santana, e o secretário estadual de Saúde, João Yunes, tentaram dissipar o clima de pânico, informando que os três doentes chegaram à cidade já fora da fase virêmica, isto é, aquela em que o vírus circula no sangue, tornando a pessoa capaz de transmiti-lo ao vetor urbano e, por intermédio deste, a outras pessoas. Em 3 de junho, mais de cem mil pessoas tinham sido vacinadas, realizando-se, concomitantemente, o combate às larvas e mosquitos adultos. A Fundação Oswaldo Cruz enviara mais 250 mil doses da vacina, que iam ser usadas em municípios vizinhos, inclusive no norte do Paraná (*O Globo*, 01.06.1985; *Folha de S. Paulo,* 03.06.1985).

Célula do mosquito *Aedes albopictus* infectada pelo vírus da febre amarela. As setas mostram partículas virais dentro do retículo endoplasmático já bem dilatado. A presença viral pode ser reconhecida pelas pequenas circunferências indicadas pelas setas acima. Ampliação de 24.000x.
Foto: Ortrud Monika Barth Schatzmayr
Departamento de Virologia/IOC/Fiocruz

Em meio à crise, José Fiúza Lima, o superintendente da SUCAM, propôs ao ministro Carlos Santana a intensificação do programa de controle da febre amarela, conforme diretrizes já conhecidas. Havia, porém, uma nota destoante em relação à partitura original. A intenção de ampliar o programa de imunizações de modo a abarcar as cidades tomadas pelo *Aedes aegypti* refletia a correlação de forças desfavorável à erradicação do mosquito. Estava claro que ele ganhara a guerra, e a infestação do bairro de Deodoro, no Rio de Janeiro, levou o Comando da Vila Militar a promover a vacinação de todos os militares e seus dependentes através de sete postos instalados nos quartéis da região (*Globo,* 04.06.1985; *Jornal do Brasil*, 15.05.1986).

Mais uma vez, o mal que emergiu daquela nuvem de mosquitos foi o dengue e não a febre amarela urbana. Os primeiros casos foram detectados no município de Nova Iguaçu, em 2 e 3 de abril de 1986. Exames sorológicos realizados pelo Departamento de Virologia do Instituto Oswaldo Cruz só identificaram o *flavivirus* tipo I durante a epidemia, que passou a ter grande repercussão depois de atingir a Zona Sul do Rio de Janeiro. Em maio, a imprensa dizia haver trezentos mil casos, ainda que notificados fossem apenas 12.185.[90] Associações de bairro promoviam palestras com a presença de técnicos da SUCAM e COMLURB, e a Fiocruz sediava reuniões interinstitucionais, algumas com a presença do ministro da Saúde, Roberto Santos (1986-87).

Os sanitaristas mobilizados pela Escola Nacional de Saúde Pública, e os virologistas do Instituto Oswaldo Cruz advertiram que as características socioeconômicas, políticas e geográficas do meio em que grassava o dengue, convertido, então, em mais uma doença de notificação obrigatória, o transformariam, certamente, em uma nova endemia brasileira. Ela agravou-se em maio, junho e julho, arrefeceu de setembro a novembro e recrudesceu em dezembro, adentrando 1987. O número de casos notificados até dezembro foi maior no município do Rio de Janeiro (15.652), seguindo-se Caxias (2.659) e Nova Iguaçu (2.4579). Em meados de 1985, a infestação larvária domiciliar pelo *Aedes aegypti* chegava a 5% em 27 bairros, e ficava abaixo desse patamar em outros 43, desconhecendo-se os índices relativos à Baixada Fluminense. No começo do ano seguinte, o índice de infestação nos bairros atingidos pelo dengue era de 28%. A SUCAM contratou cerca de três mil homens, adquiriu sessenta novas caminhonetas, importou 16 máquinas tipo LECO para acoplar a veículos — que os cariocas logo batizaram de "fumacês" — e sessenta máquinas costais Hatsuda.[91] Na pequena Cuba, o combate à epidemia, em 1981, requerera a mobilização de 15 mil pessoas, 215 fumacês e 3.961 máquinas costais.

Em maio de 1986, foi localizado, pela primeira vez no Brasil, um novo vetor do dengue, o *Aedes albopictus*, que logo se espalhou do Rio de Janeiro e Minas Gerais para os estados vizinhos. Segundo os entomologistas Consoli e Oliveira, o mosquito, originário da Ásia, deve ter entrado no país através de portos no Espírito Santo, que exportavam grande quantidade de ferro para o Japão, invadindo o interior pela ferrovia que percorre o vale do rio Doce. Em áreas rurais, suburbanas e urbanas da Ásia, o *Aedes albopictus* é vetor do dengue e da encefalite japonesa. No Brasil, ainda não foi incriminado como vetor do dengue, mas teme-se que possa se tornar "uma 'ponte' entre os ciclos silvestre e urbano da febre amarela e de outros arbovírus".[92]

Em 1986, havia um total de 226 municípios com *Aedes aegypti*. No ano seguinte, a área infestada aumentou e ocorreram surtos intensos de dengue em Maceió, Fortaleza e Recife. A infectologista Keyla Marzochi (1987, pp. 140-1) escreveu, então:

> Não conhecemos os níveis atuais da infestação predial pelo *Aedes aegypti* no Rio de Janeiro. Também não foram divulgados novos projetos para erradicação da dengue da SUCAM e Secretarias Estadual e Municipal. A epidemia continua. Os pacientes aí estão, diariamente, excedendo a capacidade dos serviços e procurando atendimento, apesar da conhecida inexistência de tratamento específico e da orientação, muitas vezes dada de público, para que permaneçam em casa, pois a doença não é grave e melhora com sintomáticos. ... além de contribuir para a subnotificação, casos eventualmente graves da virose podem deixar de ser diagnosticados e atendidos. ... a permanecer o insuficiente investimento em saúde, o distanciamento da necessária reforma

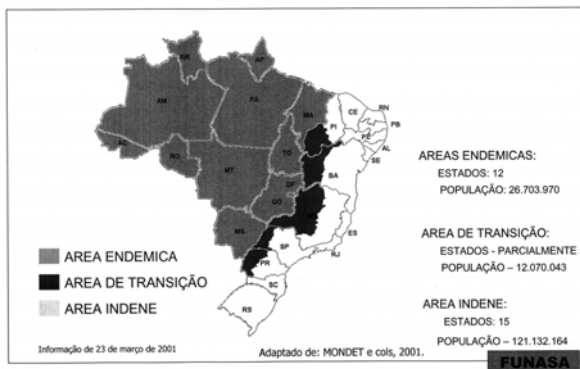
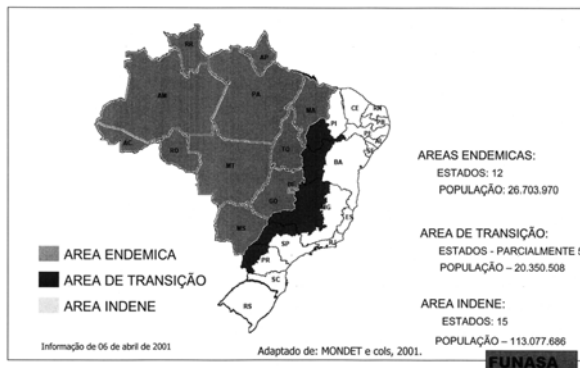
sanitária ... não temos senão que aceitar, desde já, na lista de nossas grandes endemias, ... mais uma: a dengue ou o dengue. Parece que até o "sexo" da doença ... está por se definir.

Eventos adversos associados à vacina contra a febre amarela

Nesse período e até há bem pouco tempo, o mapa epidemiológico da febre amarela compreendia três faixas territoriais (ilustração): a zona endêmica ainda engloba toda a região Norte e Centro-Oeste e o estado do Maranhão, no total, 11 estados mais o Distrito Federal; a zona indene, com cerca de 126 milhões de habitantes, estendia-se pelo litoral do Rio Grande do Sul ao Piauí, e incluía Minas Gerais; a área epizoótica ou de transição, com cerca de 10,4 milhões de habitantes, era uma faixa estreita que acompanhava as fronteiras entre os estados de Mato Grosso do Sul e Paraná, seguindo em direção ao centro do país, por sobre a divisa que separa Goiás de São Paulo e Minas Gerais. A distribuição do *Aedes aegypti*, nos anos 1990, apresentava largas e densas manchas que se projetavam da orla litorânea inteira para quase todo o interior do Brasil, sobrepondo-se a boa parte das áreas endêmica e de transição da febre amarela silvestre.

Esta era a configuração epidemiológica do problema até 1997-98, quando uma nova onda de febre amarela silvestre começou a avançar em direção ao litoral, reavivando a preocupação com a reurbanização da febre amarela. O número

FEBRE AMARELA SILVESTRE
Situação epidemiológica no Brasil
1996

FEBRE AMARELA SILVESTRE
Situação epidemiológica no Brasil
março/abril 2001

de ocorrências não parou de crescer: três notificações em 1997, 34 em 1998, praticamente o dobro em 1999, passando de 76 para 85 ocorrências em 2000.

O crescimento destes números reflete, em certa medida, a maior eficiência do sistema de vigilância montado pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) nesse período, que possibilitou a visualização de parcela um pouco maior do universo de casos, sobretudo daqueles mais graves que resultam em hospitalização. Esse universo em geral é representado sob a forma de uma pirâmide que se alarga na direção dos casos frustros ou assintomáticos, grande parte dos quais permanece ignorada. No ápice visível da pirâmide, os índices de mortalidade são ainda muito elevados: 45% do casos registrados entre 1996 e 2000.[93]

De acordo com Expedito Luna, então coordenador de Vigilância Epidemiológica do Centro Nacional de Epidemiologia da FUNASA, "a epizootia tem se expandido além das tradicionais fronteiras da zona endêmica, alcançando as regiões do ocidente de Minas Gerais e São Paulo" (FUNASA, maio de 2000). Os casos em humanos ocorreram numa área muito extensa, de Roraima, na fronteira venezuelana, ao norte, até o estado de São Paulo, no sul; Bahia e Minas Gerais, a leste; e Mato Grosso, a oeste. A zona de transição dilatou-se, passando a incluir parte do território de Minas Gerais e da Bahia, boa parte do Piauí e o interior de Pernambuco, conforme se vê na ilustração ao lado.

Em janeiro de 2000, os jornais começaram a noticiar a ocorrência de casos de febre amarela importados pelas grandes cidades. O primeiro foi uma moradora do bairro do Itanhangá, no Rio de Janeiro, que contraiu a doença em viagem à Chapada dos Veadeiros, em Goiás (*O Globo*, 14.01.2000). Outros quatro habitantes da cidade adoeceram após voltar de viagens a Goiânia, Belém, Manaus e Rondônia (*O Globo*, 17-27.01. 2000). O pânico se alastrou e, em 27 de janeiro de 2000, *O Globo* estampou na primeira página: "Rio pede vacinação contra a febre amarela".

A situação não era muito diferente no estado de São Paulo, onde, na mesma época, foram confirmados dois diagnósticos, permanecendo sob suspeita mais 14 casos. Os jornais consultados revelam o esforço das autoridades sanitárias para conter a onda de pânico no estado: o aumento de casos suspeitos seria o "resultado do alarde criado inclusive entre os médicos que, na maioria das vezes, com pouca experiência com a doença, encaminham logo para exame todos os pacientes que aparecem com sintomas semelhantes aos da febre amarela" (*Folha de S. Paulo*, 22.01. 2000).

O Distrito Federal também foi tomado pelo pânico em seguida à internação de cinco pessoas com sintomas de febre amarela, uma das quais morreu. A Secretaria de Saúde ativou noventa postos para vacinar toda a população de Brasília.

No Parque Nacional da Chapada dos Veadeiros, onde várias pessoas se contaminaram, foi confirmada a presença de focos de mosquito contaminados e de macacos mortos, sinalizando a presença da febre amarela silvestre na região. Se nos anos 1980, nas notícias de jornal, o perigo da reurbanização da doença foi associado aos onipresentes pneus e às grandes levas de trabalhadores que se deslocavam para as minas, hidrelétricas, estradas e projetos de colonização no interior do Brasil, em fins dos anos 1990, o turismo ecológico ganhava não apenas relevância epidemiológica como valor emblemático do crônico risco de ressurgimento das epidemias de febre amarela urbana.

A tensão igualmente crônica entre as duas estratégias de enfrentamento da doença — combate ao vetor urbano ou vacinação — resolveu-se, dessa vez, em favor da segunda. Isso se deveu não apenas ao recrudescimento dos casos de febre amarela silvestre, mas também ao descrédito do mais recente Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEAa), elaborado durante a curta gestão de Adib Jatene como ministro da Saúde (janeiro a novembro de 1995),[94] no primeiro governo de Fernando Henrique Cardoso. O descrédito é continuamente renovado pelas sucessivas crises epidêmicas de dengue nos centros urbanos que poderiam se tornar, a qualquer momento, os cenários da febre amarela urbana.

O PEAa tinha por objetivo mais imediato a prevenção da primeira doença. Falava em erradicar seu transmissor, mas na realidade propunha o controle, reproduzindo a estratégia malsucedida da Fundação Rockefeller na primeira fase de sua luta contra o *Aedes aegypti*: reduzir a infestação a nível igual ou inferior a 5%, que seria incompatível com a transmissão epidêmica. Diferentemente do modelo vertical e centralizado que assegurou a eliminação total do mosquito nos anos 1930-50, o PEAa atribuía competências a diversos níveis e órgãos de governo, prevendo a celebração de convênios com os municípios que cuidariam, de fato, dos trabalhos contra o mosquito.

O plano demorou mais de um ano a ser implantado, celebrando-se convênios com 71% dos municípios brasileiros entre julho de 1997 e dezembro de 1999. Alguns estados e municípios foram providos de infra-estrutura — veículos,

FOLHA DE S.PAULO — COTIDIANO — segunda-feira, 9 de abril de 2001 — C3

Descentralização do controle de endemias é apontada como responsável pelo ressurgimento de doenças tropicais no país

SAÚDE

Especialistas culpam municipalização

MUNDO — QUARTA-FEIRA 14.3.2001 — O DIA

CIÊNCIA E SAÚDE

Procura recorde por vacina

Posto volante inaugurado na Rodoviária Novo Rio recebe 529 pessoas em busca de imunização contra a febre amarela

CIDADES SITIADAS

DANIELLA DAHER E OTÁVIO LEITE

Mais de 500 pessoas foram vacinadas ontem, primeiro dia de funcionamento do posto de vacinação contra a febre amarela na Rodoviária Novo Rio.

Lavrador custa a crer na doença

SÁBADO, 24 DE FEVEREIRO DE 2001

Brasil

Governo mineiro confirma epidemia de febre amarela

Nove já morreram na área de risco, que é habitada por 1 milhão de pessoas

ALESSANDRA MELLO

Risco permanente

BRASIL

Serra culpa prefeitos de Minas por febre amarela

Ministro afirma que não houve empenho na vacinação, mas descarta epidemia

Sexta-feira, 14 de janeiro de 2000

Preve...

Quinta-feira, 25 de janeiro de 2001 • 3ª edição

Estado teme ...

Fiocruz identifica um novo vírus, ...

Camila Motta, Maria Elisa Alves e Marcos Nunes

Com a chegada ao estado de um novo tipo de vírus da dengue, identificado anteontem em uma moradora de Nova Iguaçu, o Rio corre o risco de ter uma epidemia da doença.

O MOSQUITO

equipamentos de pulverização de inseticidas, microscópios para a vigilância entomológica, computadores para a manutenção de um banco de dados de âmbito nacional sobre a situação do *Aedes aegypti*. Calcula-se que cerca de quarenta mil agentes estejam atuando em mais de trezentos municípios, e talvez o resultado mais palpável de sua ação seja o reconhecimento de que o "inimigo" apresenta maior vantagem numérica: em 1997 infestava 2.780 municípios; em 2000 se achava já em 3.592, praticamente todos os municípios brasileiros.

A rotatividade e má qualidade do pessoal de campo, recrutado muitas vezes por critérios clientelísticos; a ênfase, mais cômoda e de maior rendimento eleitoral, no ataque químico ao vetor; a inconstância do afluxo de recursos aos municípios, em geral endividados; o baixo envolvimento tanto das comunidades como de órgãos públicos e empresas privadas; a inconsistência das políticas de saneamento na maioria destes municípios são fatores que condenam o plano ao fracasso, tacitamente admitido pela maioria dos médicos e sanitaristas ligados à problemática do dengue e da febre amarela, ainda que, publicamente, estas críticas apareçam com muita timidez.[95]

Em 1984, quando o diretor regional da OPAS, Carlyle Guerra de Macedo, reuniu em Washington os especialistas que definiram a pesquisa e desenvolvimento necessários para a produção de uma vacina antiamarílica mais segura e eficiente, cultivada em células, propôs-se a inclusão dela entre as seis que compunham o arsenal prioritário do Programa Ampliado de Imunizações da

O GLOBO
RIO
...enção contra febre amarela
...bre 23 postos de vacinação e isola a área onde mora única infectada
Saiba mais sobre a doença

O GLOBO
RIO • 13
...epidemia de dengue no Rio
...o tipo 3, e Secretaria estadual de Saúde já contabiliza 167 casos em 2001
...ba mais sobre a doença

Segunda-feira, 17 de janeiro de 2000 • 3ª edição
O GLOBO
RIO
Mais suspeitas de febre amarela
Três moradores apresentam sintomas da doença após viagens para outros estados
Múcio Bezerra e Ruben Berta
Saiba mais sobre a febre amarela
OS CASOS SUSPEITOS NO RIO
POSTOS DE VACINAÇÃO DA PREFEITURA

2ª edição • Quinta-feira, 27 de janeiro de 2000
O GLOBO
16 • RIO
Rio pede vacinação contra a febre amarela
Confirmados seis novos casos da doença em pacientes do Distrito Federal e de pequenos municípios de Goiás
Onde ficam os postos

Reportagens sobre o recrudescimento e epidemias de febre amarela e dengue em 2000 e 2001.

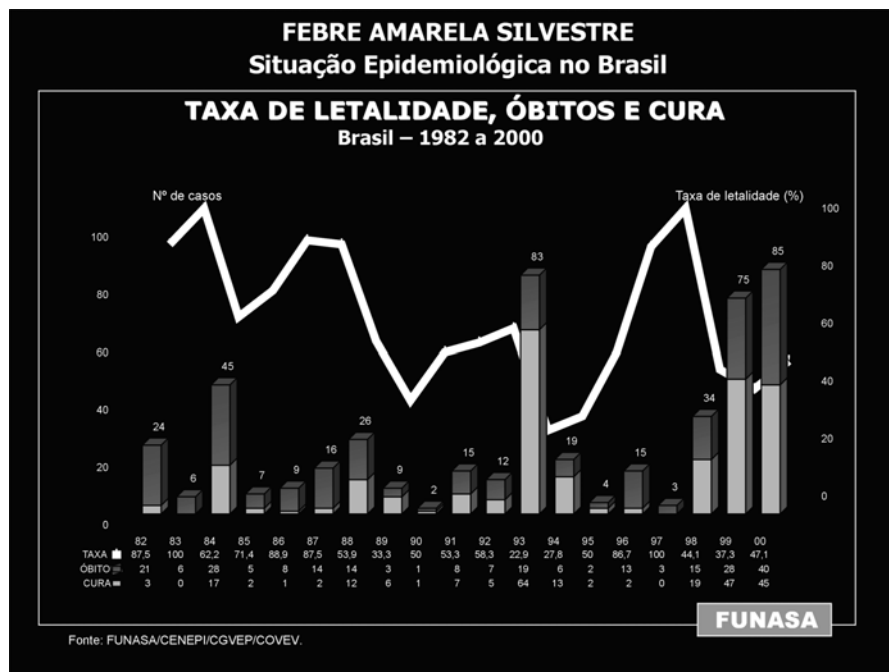
OMS. Cogitou-se, inclusive, na sua associação com a vacina contra o sarampo, de maneira a se combater as duas doenças com uma única injeção (PanAmerican Health Organization/ World Health Organization, fev. 1984).

Uma década e meia depois, *O Globo* (16.09.1998) noticiava: "Brasil vai fazer vacinação em massa contra febre amarela". O Ministério da Saúde, chefiado desde março por José Serra, resolvera vacinar, em 1999, "120 milhões de brasileiros que moram em municípios em que há registro do mosquito *Aedes aegypti*".

Segundo a dra. Maria de Lourdes Maia, coordenadora do Programa Nacional de Imunizações:

> Até 1990, a imunização contra a febre amarela era realizada por equipes da FUNASA, que realizavam campanhas em massa a cada cinco anos na área endêmica. Em 1991, tornou-se responsabilidade dos serviços permanentes de vacinação na zona endêmica, e era realizada em centros fixos de vacinação. Em 1994, a responsabilidade passou para o Programa Nacional de Imunizações, e em 1998 a vacinação de rotina contra a febre amarela para crianças foi introduzida no Programa Ampliado de Imunizações (PAI). Na área endêmica, a vacina é administrada aos seis meses de idade, enquanto que na área costeira a vacina é administrada aos nove meses de idade (FUNASA, maio de 2000).

A inclusão da vacina antiamarílica no Programa Ampliado de Imunizações, não apenas no Brasil mas nas Américas, fez quadruplicar a produção de Biomanguinhos entre 1996 e 1999, como se vê nos quadros no final do capítulo três, ao passo que as vacinações praticadas no mesmo período aumentavam mais de 600%, saltando de 2.587.788 doses para 16.125.871. Em 2000, subiram para 21.658.564. Como no passado, um contingente impossível de calcular foi revacinado, já que a população alvo raramente conserva caderneta de vacinação e, muitas vezes, sequer recorda ou notifica imunização anteriormente feita. Dos oitenta milhões de doses aplicadas

Funasa

desde 1990, aproximadamente 34 milhões (43%) foram usadas entre 1998 e 2000. Cerca de 17 milhões de doses foram aplicadas na região endêmica, e 16 milhões, na zona de transição do oeste de Minas Gerais, São Paulo e Paraná, onde a cobertura era menor do que nos estados endêmicos. O de Goiás também foi incluído nesta estratégia agressiva de vacinação, não obstante sete milhões de doses de vacinas terem sido aplicadas nos últimos dez anos, quase o dobro da população local. "Esta alta cobertura vacinal deve ter prevenido um maior número de casos humanos de febre amarela, considerando que este ano mais de quarenta localidades do estado notificaram epizootias extensas em primatas. Todas as faixas etárias ... foram imunizadas" (FUNASA, maio de 2000).

No auge desse ciclo de vacinações, ocorreram dois eventos gravíssimos envolvendo a vacina que era considerada uma das mais confiáveis do mundo. Em 16 de outubro de 1999, uma menina de cinco anos de idade, de Goiânia, morreu cinco dias após ter recebido uma dose da vacina contra a febre amarela, administrada em conjunto com a vacina tríplice viral (MMR). Quatro meses depois, em 27 de fevereiro de 2000, uma jovem de 22 anos, residente na cidade paulista de Americana, próxima a Campinas, faleceu seis dias após ser vacinada apenas com o antígeno da febre amarela.

O primeiro caso não foi imediatamente associado à vacina, e não teve, a princípio, grande repercussão, provavelmente por ter ocorrido em zona pobre do interior do Brasil, e por ter sido o primeiro evento adverso depois de mais de cinqüenta anos de desempenho considerado excelente da vacina. O acidente só se tornou público em 8 de dezembro de 1999, quando a imprensa divulgou comunicado da Fundação Nacional de Saúde.

Casos e óbitos por febre amarela e vacinação antiamarílica — Brasil, 1930 a 2000*

ANOS	FEBRE AMARELA						VACINAÇÕES	
	URBANA		SILVESTRE		TOTAL		PRATICADAS	
	ÓBITOS	CASOS	ÓBITOS	CASOS	ÓBITOS	CASOS	ANO	ACUMULADAS
1930	84	84			84	84		
1931	125	125			125	125		
1932	57	57	14	14	71	71		
1933	10	10	9	9	19	19		
1934	8	8	6	6	14	14		
1935	18	18	112	112	130	130		
1936	6	6	166	166	172	172		
1937	3	3	214	214	217	217	36.500	
1938			262	262	262	262	1.059.328	1.095.826
1939			132	132	132	132	580.964	1.676.792
1940			180	180	180	180	272.702	1.949.494
1941			19	19	19	19	158.034	2.107.528
1942	3	3	7	7	10	10	325.067	2.432.595
1943			6	6	6	6	172.057	2.604.652
1944			15	15	15	15	225.427	2.830.079
1945			112	112	112	112	720.785	3.550.864
1946			1	1	1	1	780.368	4.331.232
1947			2	2	2	2	470.763	4.801.995
1948			3	3	3	3	501.948	5.303.943
1949			6	6	6	6	471.521	5.775.464
1950			4	4	4	4	514.585	6.290.049

[illegible]	[illegible]		[illegible]		[illegible]		[illegible]	
	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
1951			50	50	50	50	890.335	7.180.384
1952			221	221	221	221	4.802.393	11.982.777
1953			39	39	39	39	5.998.620	17.881.406
1954			9	9	9	9	3.767.157	21.648.563
1955			10	10	10	10	2.947.231	24.595.794
1956			2	2	2	2	1.461.654	26.057.448
1957			10	10	10	10	124.661	27.304.209
1958			25	25	25	25	1.689.910	28.994.119
1959			4	4	4	4	1.533.411	30.527.530
1960			1	1	1	1	843.669	31.371.199
1961			2	2	2	2	465.909	31.837.108
1962			1	1	1	1	567.418	32.404.526
1963							799.082	33.203.608
1964			12	12	12	12	823.497	34.027.105
1965			14	14	14	14	1.393.071	35.420.176
1966			22	22	22	22	3.540.658	38.960.834
1967			2	2	2	2	3.010.238	41.971.072
1968							1.602.158	43.653.230
1969			4	4	4	4	1.330.900	44.984.130
1970			1	2	1	2	1.153.589	46.137.719
1971			9	11	9	11	1.121.857	47.259.576
1972			9	9	9	9	1.178.822	48.438.398
1973			44	70	44	70	3.030.612	51.469.010
1974			12	13	12	13	3.075.350	54.544.360
1975			1	1	1	1	1.724.629	56.268.989
1976			1	1	1	1	2.140.108	58.409.097
1977			8	9	8	9	1.813.997	60.223.094
1978			18	21	18	21	3.511.121	63.734.215
1979			8	12	8	12	3.408.260	67.142.481
1980			24	27	24	27	4.130.550	71.273.031
1981			20	21	20	21	3.302.506	74.575.537
1982			21	24	21	24	3.204.419	77.859.956
1983			6	6	6	6	2.665.609	80.525.565
1984			28	45	28	45	3.348.156	83.873.721
1985			5	7	5	7	5.076.401	88.950.124
1986			8	9	8	9	10.407.381	99.437.507
1987			14	16	14	16	5.352.472	104.709.979
1988			15	26	15	26	4.286.296	108.996.275
1989			1	9	1	9	3.892.169	112.888.444
1990			1	2	1	2	3.393.995	116.282.439
1991			8	15	8	15	3.624.564	119.907.003
1992			7	12	7	12	5.957.566	125.864.569

[illegible]	[illegible]		[illegible]		[illegible]		[illegible]	
	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
1991			8	15	8	15	3.624.564	119.907.003
1992			7	12	7	12	5.957.566	125.864.569
1993			17	66	17	66	5.692.604	131.557.173
1994			5	18	5	18	4.231.139	135.788.312
1995			2	4	2	4	4.451.454	140.239.766
1996			13	15	13	15	2.587.788	142.827.554
1997			3	3	3	3	3.523.269	146.350.823
1998			13	34	13	34	11.998.566	158.349.389
1999			28	76	28	76	16.125.871	174.475.260
2000			39	85	39	85	21.658.564	196.133.824
2001							307.974	196.441.798

(*) Dados até 04 de abril de 2001.

Os dados de vacinas 2000 são provisórios.

MS/FNS

DEOPE/CCDTV/GT-FAD

O caso de Goiânia seria o primeiro do gênero documentado no mundo. Outras 140 mil pessoas de Goiás e do Paraná tinham recebido vacina procedente do mesmo lote, e nenhuma adoecera. "A FUNASA investiga agora que características da criança levaram-na a contrair a doença. ... [ela] apresentava um quadro de imunodeficiência decorrente de alguma doença recente (tinha sofrido meningite) ou de alguma característica genética. ... O diretor do Centro Nacional de Epidemiologia da FUNASA, Jarbas Barbosa, disse que, no passado, outras pessoas podem ter contraído a doença por causa da vacina, mas que isso nunca foi descoberto" (*Folha de S. Paulo*, 08.10.1999).

O caso de Americana repercutiu de imediato nas páginas dos jornais, esvaziando os postos de vacinação de diversas cidades que, até aquela data, eram procurados por multidões. Em 11 de março de 2000, 13 dias após a morte da costureira Kate Cristina Ramos, foi noticiada a suspensão das vacinações contra a febre amarela no estado de São Paulo.

> A febre amarela vacinal é extremamente rara. Este é o segundo caso no mundo. No primeiro, em uma criança de cinco anos, a reação foi atribuída a um problema de imunodepressão apresentado pelo paciente que, assim, se tornou suscetível ao fortalecimento do vírus de que é feita a vacina em seu organismo. No caso atual, a paciente (Kate, 22 anos) não apresentava este quadro e também não havia viajado para nenhum lugar de risco onde pudesse ter contraído a doença. Começou a sentir-se mal logo no quarto dia depois de tomar a vacina e veio a falecer no décimo primeiro dia. ... A vacinação não será completamente interrompida. Continua sendo indicada para aqueles que viajam para regiões endêmicas (*Folha de S. Paulo*, 11.03.2000).

Na mesma edição, sob o título "Benefícios superam risco", o jornal transcrevia opiniões de especialistas:

> o problema é o mesmo em todas as vacinas feitas a partir do vírus vivo (febre amarela, catapora, sarampo etc.). Pessoas que se encontram com as defesas do organismo debilitadas não devem tomá-las. Pacientes com câncer que se encontram sob tratamento quimioterápico, transplantados e portadores do vírus da AIDS, por exemplo, estariam suscetíveis a uma má reação à vacina. A opinião dos especialistas é de que, pesando-se benefícios e riscos, continua sendo válido e aconselhável tomá-la (*Folha de S. Paulo*, 11.03.2000).

As vacinações arrefeceram, mas logo voltaram a crescer em algumas regiões do país, motivadas pela expansão da febre

amarela silvestre, que arrastava consigo maior número de mortes. A vacina era — e ainda é — a única proteção contra uma doença que não tem remédio (exceto a medicação destinada a mitigar certos sintomas), e que apresenta índice muito elevado de letalidade entre os casos mais graves que a vigilância epidemiológica consegue capturar.

Já em fins de março, o governo de Goiás anunciava o início de uma campanha intensiva com o objetivo de imunizar os 5,6 milhões de habitantes do estado. A decisão foi tomada após o registro de mais duas mortes por febre amarela silvestre, elevando para 49 o número de casos confirmados desde dezembro de 1999. Existiam mais 13 sob suspeita. Como se verifica no quadro, em 1999 foram confirmados 76 casos em todo o país, com 28 mortes. Em 2000, 85 casos resultaram em 39 mortes. A do homem que contraiu a doença em Santa Albertina, 620 km a noroeste da cidade de São Paulo, levou a Secretaria de Saúde daquele estado a reiniciar as imunizações em 99 municípios do interior.

Comissão de especialistas analisa os eventos adversos

Em março de 2000, enquanto as vacinações prosseguiam nas zonas de risco, o Ministério da Saúde reunia uma comissão internacional de especialistas para analisar os dois acidentes ocorridos. Foram chamados representantes da Fundação Nacional de Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Evandro Chagas, Instituto Adolfo Lutz, Universidade de Brasília, Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, Organização Pan-Americana de Saúde, Center for Diseases Control and Prevention (CDC) de Atlanta, Estados Unidos, e o dr. Thomas Monath, do Laboratório Ora Vax, considerado um dos maiores especialistas do mundo em febre amarela.[96] Os participantes da reunião ocorrida em Brasília, em 10 e 11 de maio de 2000, procuraram determinar a relação causal entre os casos fatais e a vacina; especificar que investigações adicionais teriam de ser feitas e qual deveria ser a política de vacinação contra a febre amarela à luz do novo conhecimento sobre as reações adversas que podia provocar.

A dra. Maria de Lourdes Maia, coordenadora do Programa Nacional de Imunizações, comunicou que estava temporariamente suspensa a incorporação da vacina antiamarílica ao Plano Ampliado de Imunizações na região costeira do Brasil, a chamada região "indene". Não convinha submeter ao risco de novos acidentes a população que se achava fora das zonas de risco imediato de infecção por febre amarela.

A segurança do imunizante era monitorada pela coordenação do PNI desde 1998. A vigilância passiva de eventos adversos iniciada então — similar ao Vaccine Associated Adverse Event Reporting System (VAERS) dos Estados Unidos — registrara 244 ocorrências, a grande maioria sem gravidade, para o total de 34.693.189 doses aplicadas até março de 2000. Excluindo-se os dois casos fatais, apenas três eventos neurológicos (uma encefalite e duas paralisias) mereciam destaque, apesar de estarem dentro das médias históricas de complicações pós-vacinais (FUNASA, maio de 2000).

Na reunião em Brasília, foram relatadas duas situações novas, reveladas pela busca retrospectiva empreendida pelo PNI e pelo intercâmbio de informações com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças de Atlanta. Verificou-se que em maio de 1999, durante a campanha de vacinação em Santos, um menino de 11 anos de idade apresentou febre e mal-estar três dias após ter sido vacinado. A doença progrediu — diarréia, icterícia, manchas no corpo, hemorragias, anurese — e, ao cabo de cinco dias, o menino entrou em coma e faleceu. Apesar da suspeita de que se tratava de mais um evento grave atribuível à vacina, as investigações não puderam prosseguir, porque a família, consternada, não permitiu a realização de autópsia e outras análises necessárias à confirmação do diagnóstico.

A segunda situação foi identificada a partir da análise retrospectiva de dados coletados entre 1990 e 1998 pelo VAERS dos Estados Unidos. Constatou-se que o número de eventos adversos aumentava com a idade, ocorrendo 8,3 por 100.000 vacinações entre pessoas com mais de 65 anos. Verificou-se,

ainda, que entre 1996 e 1998 tinham ocorrido três mortes entre idosos, cujas características clínicas e laboratoriais eram muito semelhantes às dos casos brasileiros. Em duas daquelas ocorrências, foi isolado o vírus 17D usado na vacina norte-americana, e em um deles o seqüenciamento parcial revelou que ocorrera uma mutação em E326. O seqüenciamento genômico completo das cepas do vírus está em projeto no CDC.

Ricardo Galler, biólogo e doutor em Ciências da Natureza, professor adjunto da Fiocruz desde 1987, busca transformar o vírus vacinal da febre amarela em vetor de expressão para imunizar também contra a malária e o dengue os indivíduos inoculados com o vírus 'engenheirado'. 1987.
Vídeo Vacinas/Vídeo Saúde/Fiocruz

A dra. Maria da Luz Fernandes Leal, de Bio-Manguinhos, também presente à reunião de Brasília, informou que os métodos de fabricação da vacina brasileira tinham sido conferidos, não se constatando nenhuma alteração de procedimento que pudesse explicar os eventos adversos. Um lote semente secundário (102/84 SC 285) produzido em 1984 dera origem a todos os lotes de vacina fabricados desde 1985, totalizando 370 milhões de doses. Além de passar por testes de segurança em macacos ao ser criado, aquele lote semente secundário sofrera cinco testes consecutivos de neurovirulência em macacos, entre 1987 e 1999, constatando-se que estava de acordo com as normas de segurança da Organização Mundial de Saúde. Nenhuma variação fora observada na potência dos concentrados virais ou no fator de diluição usado para a formulação final da vacina (FUNASA, maio de 2000).

Os especialistas reunidos em Brasília tinham examinado cada evento sob vários ângulos, submetendo-os a diversas investigações laboratoriais e de campo.

No caso da menina de Goiânia, resultaram negativos os exames sorológicos realizados pelo dr. Pedro Vasconcelos, do Instituto Evandro Chagas, com o objetivo de detectar, no soro, anticorpos para febre amarela, leptospirose, dengue 1 e 2 e hantavírus. Ele tentou também, sem sucesso, isolar o vírus em camundongos recém-nascidos e em células C6/36. Vírus da febre amarela foram, porém, isolados de amostras do coração, baço e pele da menina.

O vírus isolado do coração teve sua titulação verificada em camundongos recém-nascidos e em células vero. Os resultados indicaram virulência significativamente mais alta do que a esperada para o vírus vacinal. Para excluir-se a presença de outros agentes patogênicos, a suspensão de tecido do coração com vírus amarílico foi inoculada em camundongos recém-nascidos e em células da linha C6/36, após ter sido neutralizada por alta titulação de fluido ascítico anti-febre amarela.[97] Nenhum outro agente foi identificado (FUNASA, maio de 2000).

A análise molecular do vírus encontrado foi feita conjuntamente pela dra. Sueli Rodrigues, do Instituto Evandro Chagas, e Ricardo Galler, da Fundação Oswaldo Cruz. Verificaram que não era do tipo selvagem. Seqüenciamentos genéticos posteriores de material extraído da menina de Goiânia revelaram que fora infectado pelo vírus vacinal 17DD. Nos exames histopatológicos, a dra. Vera Lúcia Barros, do Instituto Evandro Chagas, e o dr. Venancio A. F. Alves, do Instituto Adolfo Lutz, observaram alterações nos tecidos e órgãos semelhantes àquelas produzidas pelo vírus selvagem. Testes de coloração imunocitoquímica com anticorpos contra a doença demonstraram grande quantidade de antígenos, indicando, claramente, a ação de vírus ativo da doença.

Foram realizadas ainda investigações sobre as condições de saúde e a história pregressa da menina e de sua família, e inquéritos sorológicos e entomológicos nas circunvizinhanças da casa onde residiam, num subúrbio pobre de Goiânia, próximo a uma área de floresta residual. A menina nascera com peso baixo e tivera diarréias e bronquites recorrentes durante a infância. Não havia feito nenhuma viagem que a expusesse à febre amarela silvestre. Três meses antes do 'evento', contraíra meningite asséptica e fora hospitalizada. Os membros da família apresentavam boas condições de saúde, e os testes de HIV resultaram negativos para todos.

Inquérito sorológico com 1.791 pessoas residentes nas vizinhanças não apresentou evidências de infeção por febre amarela. A pesquisa entomológica revelou baixa densidade de *Aedes aegypti* e *Haemagogus spp,* e a tentativa de isolar o vírus em lotes desses mosquitos resultou negativa. A tentativa de identificar casos de febre amarela ou reações à vacina entre pacientes com síndrome febril ou febre com icterícia que houvessem procurado o Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia deu resultado igualmente negativo. Não houvera transmissão do vírus selvagem de febre amarela na cidade em que faleceu a menina, o que corroborava o laudo de morte causada pelo vírus vacinal (FUNASA, maio de 2000).

Por sua vez, a jovem falecida em Americana sofrera de hepatite A e nefrite quando criança, mas estava saudável até o momento da síndrome que a levou à morte. Assim como no caso de Goiânia, não havia registro de viagem prévia que justificasse a hipótese de ter sido vítima de febre amarela silvestre. Os casos mais próximos ocorreram a quinhentos quilômetros de distância. Houve um surto de meningite asséptica no primeiro trimestre de 2000, o que levou as autoridades sanitárias a levantarem a hipótese, logo descartada, de que o acidente estivesse relacionado à conjugação do surto, presumidamente de etiologia enteroviral, com a campanha de vacinação contra a febre amarela então em curso.

Exames sorológicos realizados pela dra. Luísa Souza, do Instituto Adolfo Lutz, mostraram-se positivos para febre amarela e negativos para dengue 1 e 2, assim como para outros vírus e a leptospirose. Culturas de sangue deram negativo para bactérias.

O seqüenciamento genético do vírus isolado do sangue, coração, cérebro, medula espinhal, cerebelo, rins, fígado, baço e pulmão da moça falecida em Americana confirmou que se tratava de cepa idêntica à do 17DD isolado em Goiânia. Testes de neurovirulência mostraram sua letalidade quando foi inoculado em camundongos. A cepa laboratorial, usada na vacina, também foi testada em camundongos, mas nenhum morreu.[98]

As análises histopatológicas do fígado, realizadas pela drs. Vera Lúcia Barros, do Instituto Evandro Chagas, e Venancio A. F. Alves, do Adolfo Lutz, revelaram alterações similares às da febre amarela selvagem e do caso de Goiânia, embora mais moderadas. As análises imunocitoquímicas também foram positivas para o antígeno de febre amarela.

O dr. Ricardo Galler, da Fundação Oswaldo Cruz, determinou as seqüências genômicas dos vírus isolados em ambos os casos. A comparação com as seqüências publicadas do vírus Asibi, do FA 17D-204 e FA 17DD revelaram, num primeiro exame, mutações nas mesmas posições do nucleotídeo, não havendo, contudo, modificações de aminoácidos. Nova análise feita com metodologia mais moderna mostrou que a cepa 17DD, utilizada na vacina desde o final dos anos 1930, já era originalmente heterogênea naquele nucleotídeo, o que explicava as aparentes alterações recém-observadas. Não houve modificação no genoma do vírus vacinal.

Galler ressaltou que, se um mecanismo de seleção houvesse favorecido a replicação de um vírus mutante, a ponto de sobrepujar o hegemônico na população geneticamente heterogênea que constitui a suspensão dessa vacina, não haveria como explicar por que sua ação letal se fez sentir apenas em dois indivíduos. Segundo esta linha de raciocínio, as alterações verificadas no efeito da vacina não são fruto de alterações genéticas anteriores à sua aplicação, mas sim de processos deflagrados após a inoculação, relacionados à interação do vírus com alguma particularidade orgânica ainda desconhecida dos indivíduos.

Cepas de vírus da febre amarela vacinal 17DD utilizadas nas análises genéticas

Cepa	**Descrição**	**Passagem**	**Porção seqüenciada**	**Local**
102/84	Lote semente secundário, Bio-Manguinhos	Nenhuma	Genoma completo (ds)	OraVax
	"	Vero1	Extremidade 3'	OraVax
Lote 29Z	Lote de vacina, Bio-Manguinhos, caso de Americana	Nenhuma	Genes das proteínas virais estruturais (ds) e extremidade 3'	OraVax
Lot 88Z	Lote de vacina, Bio-Manguinhos, caso de Goiânia	Nenhuma	Parte dos genes estruturais e extremidade 3´	OraVax
	"	Vero1	Genes das proteínas virais estruturais (ds, completo)	OraVax
Caso de Americana (188811)	Soro	Nenhuma	Genes das proteínas virais estruturais	Inst. Adolfo Lutz
Suspensão de tecido hepático		C6/361	Genoma completo (exceto por 250 NS5) nucleotídeos na proteina	Inst. Adolfo Lutz
	"	Cérebro de camundongo1, Vero1	Genes das proteínas estruturais, 3´ e a porção da NS5 que faltava	OraVax
Caso de Goiânia	Suspensão de tecido hepático	Nenhuma	Genoma completo (parcialmente ds)	FioCruz
	"	Vero1	Seqüência complementar, genoma quase completo	OraVax
	"	Vero1	Genes das proteínas estruturais e extremidade 3´	OraVax
	Suspensão de tecido de baço	Nenhuma	Extremidade 3'	OraVax
	"	C6/362	Extremidade 3'	OraVax
	Suspensão de tecido cardíaco	Nenhuma	Extremidade 3'	OraVax
	"	C6/361	Extremidade 3'	OraVax
Caso de Santos (184873)	Soro	Cérebro de camundongo1, Vero1	Genoma completo (ds)	OraVax

ds= dupla fita de DNA. Fonte: Galler, Pugachev; Guirakhoo e Monath (2000, p. 2).

Tal conclusão, apresentada como não definitiva, impõe a necessidade de investigações com técnicas mais sofisticadas e precisas, capazes de identificar os fatores idiossincráticos, nos planos genético, molecular ou bioquímico, que tornariam certos indivíduos propensos a interagir diferentemente com o vírus vacínico, o qual, para a grande maioria das pessoas, conserva inalteradas as características imuno e reatogênicas conhecidas há mais de cinqüenta anos.

Esta foi, em linhas gerais, a conclusão apresentada pela comissão de especialistas: o vírus vacinal foi a causa da infeção que se manifestou de forma semelhante à do vírus selvagem, sendo provável que fatores ligados à biologia das vítimas tenham contribuído para a evolução fatal da doença. O fato de serem dois casos numa população de 1.461.642 vacinados com os mesmos lotes de vacina reforçava a hipótese da intervenção desses fatores idiossincrásicos ainda obscuros. A comissão julgou que não era mais aconselhável uma política de imunização universal em países como o Brasil, onde o risco se distribui desigualmente em zonas endêmicas e indenes. As vacinações de rotina ou de campanha deviam ser suspensas nas zonas litorâneas.

Apesar do freio imposto à política agressiva de vacinações, a comissão enfatizou que o risco de eventos adversos graves ainda era muito pequeno, “talvez da ordem de dez elevado a menos seis”, ao passo que era grande o risco de contrair febre amarela selvagem na zona endêmica, com taxa de letalidade de aproximadamente 50%. A equação risco-benefício levou à unânime recomendação de que prosseguissem as vacinações em massa nas áreas de risco (FUNASA, maio de 2000, p. 15).

A comissão de especialistas recomendou, ainda, que fosse elaborado novo protocolo de vigilância de eventos adversos graves associados ao imunizante, abarcando, inclusive, doenças multissistêmicas semelhantes à febre amarela. As investigações deviam prosseguir de maneira a aprofundar-se a análise molecular das cepas vacinais e dos vírus isolados das vítimas, com confirmação dos resultados em laboratório externo.

Análise molecular dos vírus associados aos eventos

A análise molecular desses vírus foi realizada no período de 5 a 28 de julho de 2000 nos laboratórios da Ora Vax. Além de produzir a vacina contra a febre amarela, a empresa biofarmacêutica desenvolve vacinas recombinantes baseadas no vírus 17D, tendo, assim, *know-how* para o seqüenciamento acelerado de genomas virais. Participaram da investigação os doutores Konstantin Pugachev, Farshad Guirakhoo e Thomas P. Monath, do quadro de cientistas da Ora Vax, e Ricardo Galler, que também desenvolve, na Fundação Oswaldo Cruz, vacina recombinante utilizando o vírus 17DD de Bio-Manguinhos.[99]

A investigação teve por objetivo verificar se ocorrera alguma alteração genética no vírus vacinal 17DD, no processo de produção da vacina ou durante a replicação do vírus nas pessoas vacinadas. Foram examinados os vírus isolados das vítimas, dos lotes a que pertenciam as vacinas inoculadas nelas e ainda do lote semente secundário utilizado na produção desses lotes vacinais.

Os cientistas chamaram a atenção para uma limitação inerente à análise genômica que fariam. Por não ser preparada com vírus clonados, portanto geneticamente iguais, a vacina é constituída por população heterogênea de vírus, como qualquer outra vacina viral, predominando uma subpopulação sobre várias outras, minoritárias. A análise molecular é realizada sobre um conjunto de vírus isolados em determinada amostra, e resulta numa seqüência ‘consenso’, isto é, suficientemente ampla para se inferir que diz respeito à ampla maioria dos vírus e moléculas analisados. O que significa dizer que a análise é, em certa medida, insensível às subpopulações minoritárias que apresentam seqüência diferente da consensual em uma ou mais posições do genoma. Somente quando sua concentração é superior a 10% ou 20%, tais subpopulações são detectadas no seqüenciamento.

Feita esta ressalva, Galler, Pugachev, Guirakhoo e Monath (2000, pp. 8-9) concluíram que os eventos adversos

fatais não se deveram à variação genética do vírus amarílico vacinal 17DD.

> Nenhuma alteração consistente na seqüência do genoma do vírus presente no lote semente secundário foi observada na seqüência do genoma dos vírus isolados a partir dos pacientes de Americana, Goiânia e Santos. Variações mínimas nos nucleotídeos das posições 1003, 4523, 9988 e 10174 foram observadas entre o vírus do lote semente secundário e os vírus oriundos dos pacientes ... representavam diferenças na quantidade relativa de cada nucleotídeo numa determinada posição onde era detectada a heterogeneidade, e não resultou em trocas de aminoácidos. Estas alterações não estão relacionadas com os efeitos pós-vacinais adversos.
>
> Na posição 1887/E305, uma mutação foi detectada no vírus de Americana, resultando em troca de aminoácido e reversão ao tipo selvagem virulento (Asibi). No entanto, a alteração provavelmente ocorreu durante a passagem em laboratório deste vírus. Não foi detectada no vírus não propagado em laboratório, e constituía subpopulação minoritária. Além disso, não foi observada no genoma dos vírus oriundos dos casos de Goiânia e Santos. Não é considerada relevante para os eventos de efeitos adversos ...[100] Os eventos adversos observados devem estar relacionados com fatores individuais de fundo genético que regulam a susceptibilidade celular ao vírus amarílico vacinal. Esta susceptibilidade exacerbada poderia permitir o desenvolvimento de quadro clínico compatível com febre amarela silvestre quando da infecção pelo vírus vacinal, muito embora pareça ser um evento extremamente raro.

O esforço para elucidar as causas dos acidentes associados à vacina prosseguiu com o estudo do neuro e viscerotropismo dos vírus recuperados dos casos de Americana e Goiânia, assim como do lote semente vacinal nº 102/84 que deu origem às doses administradas às vítimas. Em Bio-Manguinhos, em 1º de setembro de 2000, os drs. Renato Marchevky; José Mariano da Silva; Idevaldo Inácio Ferreira e Mauro França da Silva inocularam cada uma das amostras de vírus por via intracerebral e por via intra-hepática em seis grupos de macacos saudáveis e suscetíveis, sendo cada grupo constituído por três indivíduos. Os animais foram observados durante trinta dias, registrando-se, diariamente, a temperatura retal e coletando-se diversas amostras de sangue de cada animal. Decorridos os trinta dias, foram sacrificados e necropsiados. Os animais inoculados diretamente no fígado com qualquer dos três vírus avaliados não apresentaram manifestações clínicas nem alterações histológicas anormais. Segundo os pesquisadores responsáveis pelo estudo, os vírus administrados nos 18 macacos não causaram alterações hematológicas e bioquímicas suficientemente importantes para caracterizar problemas na integridade funcional hepática. As tentativas de determinação de antígeno do vírus da febre amarela nos cortes histológicos do fígado, baço, rim e coração deram resultados igualmente negativos (FUNASA, 2001- *Home page*).

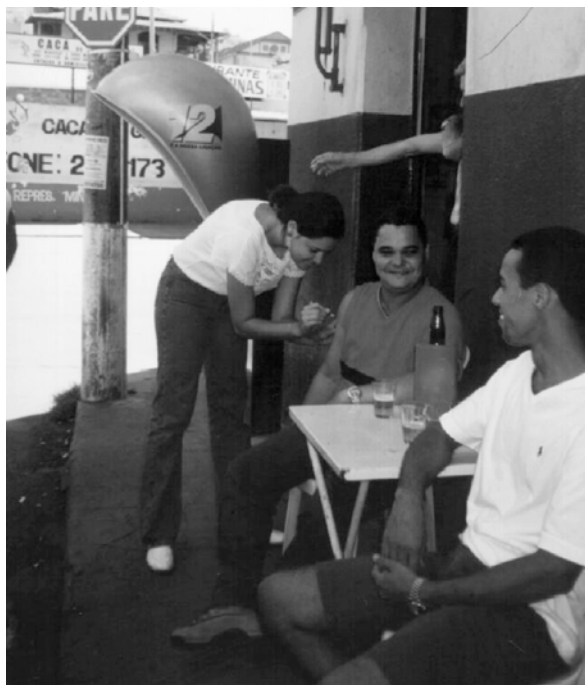
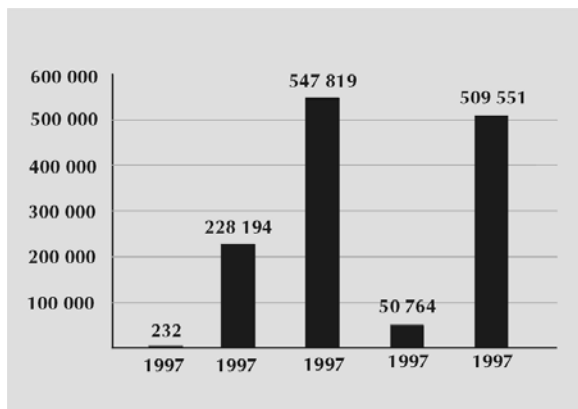
A doença avança e chega às portas das grandes cidades

Enquanto os eventos adversos associados à vacina eram analisados pelos especialistas, a doença não dava tréguas e invadia regiões até então deixadas fora da zona de risco, batendo às portas das grandes cidades.

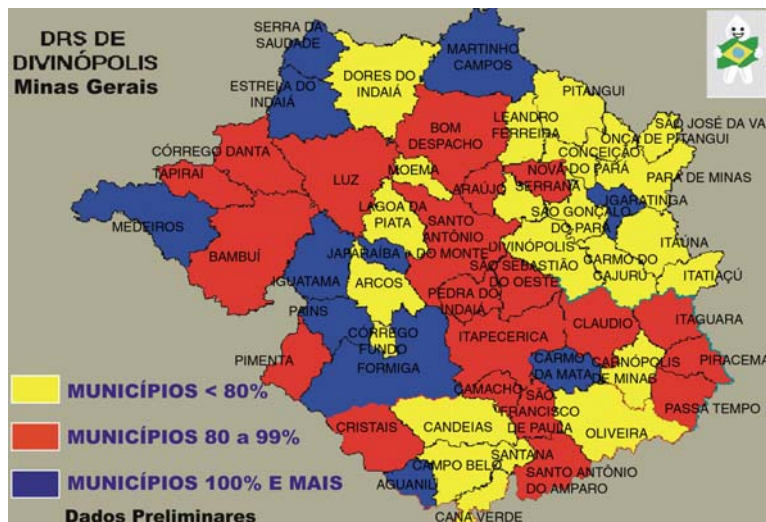
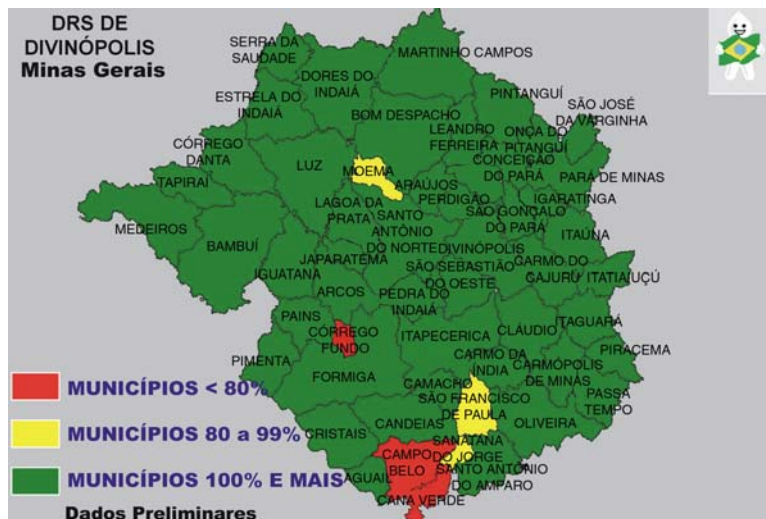
O cerco ao Distrito Federal se tornou visível em fins de março de 2000, quando foi registrado o primeiro caso autóctone de febre amarela silvestre na história do lugar: R. S., de 22 anos, que morava em Rajadinha, povoado rural próximo a Planaltina, às margens do rio São Bartolomeu, recebera duas visitas de agentes de saúde, mas se recusara a tomar a vacina. Sua morte, em 25 de março, teria sido a primeira por vírus amarílico notificada no Distrito Federal.

Segundo a *Folha de S. Paulo* (30.03.2001), o número de mortos por febre amarela no Brasil, naquele ano, subia para 27, e o de casos confirmados, para 47.

Em São Paulo também ocorreram mortes que alarmaram a população, pois desde 1953 não se tinha conhecimento de casos autóctones fatais dentro de suas fronteiras. Em 17 de março, morreu o comerciante José Valter Rigueto, 49 anos, de São José do Rio Preto, cidade situada a 451 km da capital

Total de doses aplicadas da vacina contra a febre amarela
1997 a 2001 - DRS Divinópolis/MG

Campanha de vacinação de febre amarela em zonas rurais do estado de Minas Gerais em 25 de março de 2001.
Funasa

paulista, no noroeste do estado. Em 12 de abril, depois de nove dias internada em dois hospitais, faleceu Helena Alves, 41 anos, moradora em Estrela d'Oeste. Em 7 de abril, foi a vez do servente de pedreiro Antônio Luiz Garcia, 38 anos, que morava em localidade próxima, Dulcinópolis. As vítimas tinham feito acampamentos nas proximidades do rio Grande, na divisa com Minas Gerais, área considerada de risco. Em outras cidades paulistas, houve mais três casos em 2000, importados de outros estados. Na região de São José do Rio Preto, existiam, em abril, dez pessoas doentes com sintomas de febre amarela. Naquele mês, depois de confirmada a primeira morte, foi liberada a vacina no noroeste paulista, e houve uma corrida às unidades básicas de saúde. Em três semanas, vacinaram-se mais de quarenta mil pessoas (*Folha de S. Paulo*, 21.04.2000).

A febre amarela silvestre, ausente da Bahia desde os anos 1940, vitimou dois trabalhadores rurais no município de Coribe, a 970 km de Salvador, em 10 de maio (*Folha de S. Paulo*, 11.05.2000). A região faz fronteira com Goiás e Tocantins, onde foi registrada quase a metade (40) do total de 85 casos ocorridos no país durante o ano de 2000, dos quais 39, isto é, 46%, foram fatais.

Percentual de doses da vacina contra febre amarela nos municípios da DRS de Divinópolis, período de 1997 a 2000

Percentual de doses da vacina contra febre amarela nos municípios da DRS de Divinópolis, período de jan/mar 2001

Funasa

Os mapas exibidos neste capítulo retratam a ampliação do território varrido pela febre amarela. Em 1998, estava restrita aos estados do Amazonas, Rondônia, Roraima e Mato Grosso. Nos dois anos seguintes, rumou para regiões mais populosas próximas ao litoral, com intensa circulação de gente e maior infestação de *Aedes aegypti*.

Em fevereiro de 2001, eclodiu um surto a menos de duzentos quilômetros de distância de Belo Horizonte, capital de Minas Gerais. Na realidade, desde meados de janeiro vinham ocorrendo casos que passavam despercebidos ou eram diagnosticados como "hepatites fulminantes" por clínicos que não estavam familiarizados com a doença, por deficiência do ensino médico e porque os municípios atingidos estavam fora da área de risco até então estabelecida.

Em 23 de fevereiro, uma sexta-feira de Carnaval, o laboratório da dra. Rita Nogueira, na Fundação Oswaldo Cruz, confirmou a presença da febre amarela na região. O médico clínico Savitre Gomes de Aguiar, contratado por Bio-Manguinhos para participar dos estudos sobre acidentes vacinais, viajou imediatamente para lá.

> Eu, como médico de um grande centro, nunca tinha visto um caso de febre amarela, como nunca viram 99% dos médicos do Rio de Janeiro, São Paulo e Belo Horizonte. Fui no domingo de manhã. Em Divinópolis, não havia mais doentes. Tinham morrido todos. Um, em Belo Horizonte, morreu na segunda-feira. Não deu tempo de vê-lo. Fiquei nas áreas rurais, visitando familiares das vítimas. Conversei com um jovem sobrevivente. Na segunda feira, as autoridades do estado de Minas reuniram-se em Divinópolis para avaliar a situação, e decidiram que iam vacinar também a capital (entrevista, 04.05.2001).

O surto causou grande alarme entre as autoridades sanitárias e mobilizou a atenção da opinião pública, nacionalmente, sobretudo naquelas cidades que vinham sendo flageladas por surtos de dengue, com manifestação de formas hemorrágicas fatais provocadas pelos vírus tipo 2 e 3, este último atuando no Brasil pela primeira vez. Contra a febre amarela no centro-oeste de Minas Gerais foi montada uma operação de guerra, a toda pressa, com deslocamento de especialistas para a região,

mobilização de voluntários, especialmente alunos e funcionários da escola local de enfermagem; treinamento intensivo de pessoal não familiarizado com a doença; montagem de um sistema de vigilância e de barreiras com postos de vacinação nas estradas, e até mesmo na rodoviária do Rio de Janeiro e de cidades próximas. Os meios de comunicação de todas as capitais acompanhavam o desenrolar dos acontecimentos cotidianamente, reservando-lhes espaços importantes em suas edições.

Em 24 de fevereiro, sábado de Carnaval, *O Globo* noticiou a morte de nove pessoas e a existência de 13 doentes em Minas, nos municípios de Bom Despacho, Conceição do Pará, Leandro Ferreira, Martinho Campos, Nova Serrana e Santo Antônio do Monte. "Alguns dos seis municípios atingidos têm fama de bom Carnaval e atraem foliões de todo o estado. O foco da doença, segundo os primeiros levantamentos, teve origem no rio Pará, que ... é usado para banho pelos moradores." Segundo o jornal, o Ministério da Saúde ia vasculhar as matas próximas para localizar animais que pudessem estar ajudando a transmitir o vírus.

Apesar de estarem sendo montadas barreiras, e de se estar vacinando a população desses municípios, não apenas em postos improvisados nas escolas e prédios públicos mas por intermédio de equipes que iam a todas as casas da zona rural, o secretário estadual de Saúde, Carlos Patrício de Freitas, admitiu que era grande o risco de a febre amarela chegar a Belo Horizonte. A imunidade demorava dez dias para instalar-se, o que significava que pessoas já vacinadas podiam levar a doença para outras regiões. Se não fosse controlada com rapidez, afirmou, expressando a opinião de outros sanitaristas, "poderá ser necessária uma vacinação em massa em Minas e até no resto do país" (*O Globo*, 24.02.2001).

Na terça-feira de Carnaval, 27 de fevereiro, foi noticiado que o número de mortes em Minas Gerais subira para dez. No final do mês chegou a 11, e a cidade de Moema elevou para sete o número municípios com febre amarela. O índice médio de letalidade girava em torno de 50%.

Em Leandro Ferreira, a cidade mais atingida, o pânico se alastrou após o falecimento do fazendeiro e ex-candidato a prefeito João Batista Rodrigues de Carvalho. A cidade ficou vazia durante o Carnaval. Dos poucos turistas que se aventuraram a visitá-la, três morreram em decorrência da febre amarela. Alguns moradores da região não acreditavam nela. Para o lavrador Pedro Gomes Rodrigues, por exemplo, a morte da filha, Eva de Fátima Rodrigues, de 26 anos, se devia à febre dos sete dias. "Ela pegou uma constipação, não é nada disso de febre amarela que andam dizendo. Lá onde eu moro ninguém morreu disso. ... Minha avó, que morreu com 110 anos, sempre dizia para ter cuidado com a lua nova de março. Ela trazia a febre dos sete dias" (*O Dia*, 14.03.2001).

Febre amarela em Minas Gerais

Cidade afetadas	Habitantes	Casos	Mortes
Leandro Ferreira	3 208	10	7
Moema	6 514	3	1
Nova Serrana	37 429	3	-
Santo Antônio do Monte	23 467	2	2
Murtinho Campos	11 722	2	1
Conceição do Pará	4 803	1	-
Bom Despacho	39 919	1	-
TOTAL	**127 062**	**22**	**11**

Fonte: Folha de S. Paulo, 02.03.2001

As autoridades de saúde do estado e dos municípios atingidos reuniram-se em Divinópolis, na sexta-feira seguinte ao Carnaval, com o ministro da Saúde, José Serra, que prometeu agilizar a liberação de recursos federais para combater a epidemia (*O Globo*, 03.03.2001). Em face da decisão da saúde pública mineira de vacinar toda a população da região metropolitana de Belo Horizonte, onde o número de postos de vacinação foi aumentado de três para 79, a direção de Bio-Manguinhos decidiu montar, com urgência, um sistema de vigilância capaz de detectar eventuais complicações vacinais.

A iniciativa partiu do dr. Savitre Gomes de Aguiar, observador atento e participante da luta que estava sendo travada contra a febre amarela em Minas. Ele regressou ao Rio de Janeiro logo em seguida ao Carnaval para definir com Akira Homma, vice-presidente de Tecnologia da Fiocruz, e a direção de Bio-Manguinhos as linhas mestras da vigilância, que começou em 9 de março, com a participação das Secretarias Estadual e Municipal de Saúde, a Fundação Ezequiel Dias, o Programa Nacional de Imunizações, e um professor da Universidade Federal de Minas Gerais, dr. Carlos Starling, que já investigava níveis de infecção nos hospitais onde seria feita a detecção dos casos suspeitos: qualquer pessoa internada com quadro clínico que incluísse febre, icterícia, e que adoecesse até trinta dias após receber a vacina.

A dra. Helena Sato, da Secretaria de Saúde de São Paulo, e médicos que investigaram o caso de Kate Cristina Ramos, a moça vitimada em Americana, ajudaram a traçar o protocolo da investigação em Belo Horizonte. "Todo mundo ajudou, cada um de uma forma" — explica o dr. Savitre. "Nós entramos como uma espécie de catalisador da reação" (Savitre Gomes de Aguiar, entrevista , 04.05.2001).

Segundo dados oficiais, foram aplicados aproximadamente três milhões de doses da vacina contra a febre amarela na área metropolitana de Belo Horizonte e nos municípios circunvizinhos. Os casos foram rareando até estancar o surto, que deixou um rastro de 15 mortes na região. A campanha de vacinação em massa deteve a circulação do vírus numa área que tinha potencial de disseminação para outros pontos do país e do exterior bem mais elevado do que o das tradicionais zonas endêmicas.

O número incalculável de vidas salvas pela vacina teve mais uma contrapartida trágica: em 18 de março de 2001, a vigilância de eventos adversos estruturada por Bio-Manguinhos detectou mais um óbito associado ao imunizante. Desta vez foi uma moça de classe média, 19 anos, cuja família reside em Belo Horizonte durante a semana, e no fim de semana se transfere para Jaboticatubas, a cerca de setenta quilômetros da capital, área próxima às matas do Parque da Serra do Cipó. Foi lá que ela se vacinou, antes de regressar à capital. Começou a passar mal durante as aulas, voltou à casa dos pais, na periferia, procurou um posto de saúde, que a liberou porque só apresentava quadro febril.

> Começa então o processo de ida e volta ao serviço de saúde que tem caracterizado a maioria dos casos. É internada em Jaboticatubas, desidrata, fica grave e é transferida para Santa Luzia, porque não chega a Belo Horizonte. O sistema de vigilância foi capaz de detectar e colher material de um caso que poderia ter passado despercebido, ou ser precariamente registrado" (idem, Savitre Gomes de Aguiar).

Assim como nos acidentes anteriores, a vacina e sua nova vítima passaram a ser alvo de intensas investigações. Ainda não se sabe quais são os processos biológicos que fazem com que determinadas pessoas interajam com ela de forma diferente da grande maioria. O fato de não ter ainda o Ministério da Saúde estimativas precisas do número de pessoas já imunes que são revacinadas, e que não correriam, portanto, nenhum risco, impede que se tenha uma estimativa igualmente precisa da probabilidade de acontecer novo evento adverso. Hoje ela é avaliada, de forma precária, em um para três de milhões de doses aplicadas. Outro problema é a inexistência de um sistema ativo, eficiente, de vigilância hospitalar, capaz de detectar esses efeitos adversos em todas as regiões onde a vacina é aplicada.

Os acidentes ocorridos no auge da primeira tentativa de universalização da vacina contra a febre amarela no Brasil fizeram aflorar, com mais intensidade, uma controvérsia antiga entre os sanitaristas. Os termos desta controvérsia apareceram de forma clara no seminário Perspectivas Tecnológicas em Saúde: os Desafios da Leishmaniose e da Febre Amarela, promovido por Bio-Manguinhos em comemoração a seus 25 anos, em 10-11 de maio de 2001, no Rio de Janeiro. Sendo considerada muito provável a reurbanização da febre amarela, ainda que em tempo e lugar impossíveis de prever-se, e considerando-se, também, nas circunstâncias políticas atuais, inviável a erradicação do *Aedes aegypti*, no Brasil e em países vizinhos, cabe ou não prevenir pela vacinação generalizada as mortes que a doença presumidamente causará nas cidades

litorâneas repletas de não imunes. Os que argumentam em favor desta tese lembram os estragos que a febre amarela produzirá até ser subjugada por médicos não familiarizados com ela e aparelhamentos sanitários muito deficientes em boa parte das cidades.

Os adversários da proposta de imunização em massa alegam que não se tem conhecimento seguro dos danos causados pela vacina, nem hoje, nem ontem, quando teriam passado despercebidos.

Autoridades sanitárias e pesquisadores chegaram a cogitar na suspensão total das vacinações até que os casos ocorridos fossem completamente elucidados, e se estabelecessem padrões totalmente seguros para a utilização do imunizante. Mas a equação risco-benefício prevaleceu, e se decidiu que continuariam a ser vacinados os habitantes das zonas endêmicas ou aqueles que para lá se dirijam, uma vez que a vacina é o único meio de impedir a transmissão para o homem da febre amarela silvestre, cujos ciclos envolvem hospedeiros e vetores inacessíveis à saúde pública.

Em 12 de maio de 2001, em reunião no Hotel Copacabana Palace, no Rio de Janeiro, a Fundação Nacional de Saúde debateu as conclusões dos estudos sobre eventos adversos graves associados à vacina contra a febre amarela. As investigações realizadas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) por orientação do Grupo Técnico de Peritos "não encontraram evidências de que o vírus vacinal tivesse sofrido mutação, o que aponta para alguma reação anormal própria do organismo dos pacientes, como a causa dos óbitos por reação adversa grave à vacina contra a febre amarela". Com base nisto, foi recomendada a manutenção da estratégia de se vacinar toda a população da área endêmica, que compreende as regiões Norte e Centro-Oeste e o estado do Maranhão, além de municípios próximos a florestas dos estados de São Paulo, Mato Grosso, Paraná, Piauí e Bahia. As pessoas que viajam para estas áreas também devem ser vacinadas (FUNASA, 16.05.2001).

Em 23 de março de 2001, depois de controlado o surto de Minas Gerais, foi descoberto um caso de febre amarela importado daquele estado em Maceió, capital de Alagoas — uma jovem universitária, que contraíra o vírus durante viagem ao município de Pará de Minas. Em face do risco de que a febre amarela se alastrasse em Alagoas, por intermédio do *Aedes aegypti*, abundante na região, as autoridades sanitárias locais e os representantes do Ministério da Saúde estiveram a pique de iniciar a vacinação em massa na capital alagoana. A operação foi abortada, porque o caso evoluiu rapidamente para a cura, sem que houvesse indícios de transmissão autóctone da doença.

Este episódio ilustra o que certamente ocorrerá, caso o perigo ressurja em outra grande cidade da zona que, até o momento, permanece indene, pois, na prática, a vacina é a única arma que o país tem contra a febre amarela.

O Laboratório de Vacina contra a Febre Amarela nos anos 1990

A vacina contra a febre amarela é um dos mais bem-sucedidos empreendimentos na área dos imunobiológicos no Brasil, em larga medida devido à capacidade revelada até hoje de enfrentar conseqüentemente problemas tão graves como os que surgiram nos últimos dois anos. Diminuiu o número de produtores desta vacina, feita com outras subamostras do vírus 17D que têm causado problemas similares ao do vírus usado no Brasil (o último parece ter sido a morte de um indivíduo vacinado na Austrália). Em maio de 2001, havia apenas três produtores pré-qualificados pela Organização Mundial de Saúde: Aventis Pasteur, na França, Instituto Pasteur de Dacar e Medeva Group Development, no Reino Unido (www.who.int). Bio-Manguinhos, que ainda é o maior produtor mundial, e que já é qualificado pela OMS para vacinações nacionais, inclusive as que levam ao certificado internacional de vacina, foi convidado a qualificar-se também para vendê-la a organismos internacionais como UNICEF, Fundo Rotatório etc. Segundo a dra. Maria da Luz Fernandes Leal, "estão chovendo pedidos de todos os lados, da África especialmente, que tem problema seríssimo: 241 mortes já, e 771 casos sendo investigados" (entrevista, 21.3.2001, fita 01, lado A).

A certificação possibilitará a Bio-Manguinhos vender a vacina a organismos internacionais como a OPAS/OMS e o Unicef. O processo começou em agosto de 1999, com a vinda de uma comissão formada por três especialistas da OMS e dois da OPAS, que foram acompanhados por representantes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/Fiocruz). Após uma semana de minuciosa inspeção dos laboratórios em que a vacina é produzida, envasada, liofilizada, rotulada, estocada e controlada, para ver se atendiam às especificações das boas práticas de fabricação, a comissão concluiu que "Bio-Manguinhos pode potencialmente ser considerado como fornecedor de vacina contra a febre amarela para as agências da Nações Unidas". Para qualificar-se, precisaria atender a uma lista de recomendações que diziam respeito, principalmente, a aspectos estruturais de funcionamento dos laboratórios.[101] A certificação é um passo muito importante para Bio-Manguinhos, e pode ter efeito cumulativo, já que a linha de produção da antiamarílica é comum , em alguns pontos, com a de outras vacinas.

Com a intensificação das vacinações no Brasil, no final dos anos 1990 (em 1998, Bio-Manguinhos forneceu 92 milhões de doses), os lotes semente secundários começaram a se esgotar antes do tempo previsto. Sua reposição requer testes trabalhosos, inclusive os de neurovirulência, que precisam ser feitos em vinte macacos *rhesus*, animais muito difíceis de se conseguir nos dias atuais. Bio-Manguinhos decidiu aproveitar a oportunidade para livrar-se do vírus da leucose aviária, que está presente no lote primário, preparado na época em que se utilizavam ovos comuns de galinha. Os lotes vacina preparados em ovos *specific pathogenic free* acham-se livres do vírus, porque sua replicação é mais lenta do que o da febre amarela. Um desses lotes foi convertido em candidato a lote semente secundário e submetido aos testes requeridos pela Organização Mundial de Saúde. Os de neurovirulência, executados pelo patologista Renato Marchevsky, foram confirmados, nos Estados Unidos, pela dra. Lebembok, especialista no assunto e consultora da OMS.

A decisão de usar um lote vacina como lote semente secundário, em vez de extraí-lo do antigo lote primário, implicou o remanejamento das passagens cristalizadas na época em que se adotou o sistema de lotes semente. Como explicamos no capítulo três, desde 1944 os lotes primário e secundário correspondiam à 41ª e 42ª passagens em embrião de galinha da subcepa EP baixa pass; e, conseqüentemente, às 284ª e 285ª subculturas da cepa 17D original. Todos os lotes de vacina produzidos em Bio-Manguinhos correspondiam, por sua vez, à 43ª passagem em embrião de galinha, e à subcultura nº 286 do vírus 17D original. Ao se transformar um lote vacina em semente, os lotes vacina derivados dela passarão a corresponder à 44ª passagem do vírus atenuado.

O novo lote mãe e dois filhos foram enviados à SPAFAS, grande fornecedor de matrizes SPF nos Estados Unidos, e a Charles Riber, que confirmaram a ausência do vírus da leucose aviária. Ricardo Galler seqüenciou os vírus contidos nesses lotes, e os comparou aos dos lotes semente que vinham sendo usados, constatando que eram geneticamente idênticos.

O técnico de laboratório Carlos Frota com o chefe do LAFA, Ricardo de Carvalho, o técnico Álvaro Velloso e o biólogo João Souza de Oliveira. Junho de 2001
Foto: Renato da Gama-Rosa

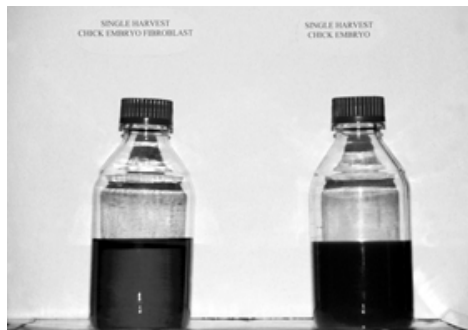
O próximo passo teriam de ser os testes para verificar a imunidade e as reações induzidas pela nova geração de vacinas em humanos, comparando-se os resultados com aqueles obtidos com as que estão em uso. O estudo clínico, em andamento, é coordenado pelo dr. Luiz Antônio Bastos Camacho, da Escola Nacional de Saúde Pública. O protocolo por ele elaborado foi submetido aos comitês de ética da Fiocruz e do Exército, que autorizaram os testes em quartéis do Rio de Janeiro.

No momento em que finalizamos a redação deste livro, a equipe formada por 24 técnicos de Bio-Manguinhos vacinou já boa parte dos mil voluntários recrutados entre todas as patentes durante reuniões de "sensibilização", em que se explica a importância do teste e seus riscos aos potenciais candidatos. A escolha dos quartéis baseou-se na maior facilidade de atender a certas exigências de um protocolo de pesquisa dessa natureza. É preciso não apenas reunir aquele número de pessoas em pouco tempo, como reencontrá-las para a repetição dos exames clínicos e sorológicos de quatro a seis dias e, de novo, trinta dias após a vacinação. Fazem-se novas dosagens de anticorpos e a prova de função hepática, que tem levado, inclusive, à identificação de vários portadores de hepatite crônica, encaminhados ao Instituto de Biologia do Exército.

O teste é cego e randomizado, de maneira que os técnicos não sabem se estão aplicando o placebo ou uma das três vacinas que se quer comparar — a original, do lote semente primário ainda em uso; aquela preparada a partir do novo lote semente, e a vacina derivada do lote 204, a cepa 17D que a Organização Mundial de Saúde distribuiu nos anos oitenta como cepa padrão, livre da leucose aviária. Ela participa do teste, porque até hoje não tinha sido feito um estudo controlado comparando-a com a 17DD, que é a linhagem de onde provêm as sementes utilizadas no Brasil desde os anos 1930 (Maria da Luz Fernandes Leal, entrevista, 21.03.2001).

Vacina em cultura de tecido, um novo capítulo

No começo da década de 1990, alguns técnicos de Bio-Manguinhos tentaram retomar o projeto da vacina em cultura de tecido, *in vitro*, mas não conseguiram recuperar os dados reunidos por Oscar de Souza Lopes, que os levara consigo para São Paulo pouco antes de falecer, em 1988. Mais tarde, nova tentativa, mais bem-sucedida, foi feita por Marcos da Silva Freire, Ana Yoshida Yamamura e George Mann, contratado como consultor de Bio-Manguinhos de novembro de 1992 a meados de 1999. Uma das primeiras questões que abordaram foi o consumo excessivo de inóculo, o impasse a que chegara Souza Lopes. Experimentaram diversos meios para tornar economicamente viável o vírus amarílico vacinal em cultura de tecidos. Mann tinha duas hipóteses para explicar o problema: partículas virais defeituosas (*defective interfering particles*) estariam interferindo na replicação viral, ou ela seria prejudicada por um interferon.

A equipe investigou a primeira hipótese e a descartou. A do interferon foi confirmada. Quando as células de fibroblastos de embrião de galinha são sensibilizadas pelo antígeno — o vírus vacinal —, enviam uma mensagem química específica a outras células, criando-se resistência ao antígeno, inviabilizando-se sua replicação. Isso foi detectado por meio de

Comparação entre os aspectos dos concentrados virais — o componente fundamental da vacina: à esquerda, aquele produzido em cultura de tecidos e, à direita, o resultante de cultura em ovos embrionados. O aspecto do primeiro é límpido, o que demonstra maior pureza do que o produzido em ovo, cuja opacidade é resultado da presença de proteínas animais.
Coleção Marcos Freire/ Bio-Manguinhos/Fiocruz

outros vírus muito sensíveis ao interferon. Quando inoculados na célula do embrião depois do vírus amarílico, replicavam mais rápido, acusando a presença daquela proteína indutora de resistência ao primeiro vírus. Começaram, então, a buscar meios de neutralizá-la. A actiomicina D mostrou-se capaz de desativar parcialmente a resistência, mas era uma droga considerada cancerígena e, apesar de ser usada em quantidades pequeníssimas, picogramas, prejudicaria o licenciamento da nova vacina.

Verificaram, depois, que certos antiinflamatórios, como a tiomicina e o inoprofem, também inibiam a produção do interferon, mas os resultados obtidos não foram totalmente compatíveis com a reprodução industrial do vírus. Nesse meio tempo, deslindaram outro aspecto do problema: o rendimento variava de acordo com a densidade celular. Conseguiram, então, desenvolver um processo de rendimento comparável àquele que se obtinha com a inoculação em ovos embrionados, com uma vantagem: o concentrado viral era mais puro, com quantidade muito pequena de proteínas de embrião de galinha. A vacina produzida em ovos tem a cor de suco de goiaba; o resultante da cultura de tecido é quase translúcido. Além disso, a nova tecnologia aumentaria a capacidade de produção, que hoje é de cerca de cinqüenta milhões de doses, chegando a setenta ou oitenta com rodízio intensivo de turnos, dia e noite. Segundo Marcos Freire, autor do depoimento em que nos baseamos (22.03.2001), cultivando-se o vírus em tecido, *in vitro*, seria possível produzir até duzentos milhões de doses por ano, o suficiente para suprir a demanda brasileira em dois ou três meses.

Em 1997, o projeto estava suficientemente maduro para se passar à produção de uma vacina experimental a ser testada em macacos. Tiveram de decidir, primeiro, que amostra de vírus usariam. George Mann, Marcos Freire, Ricardo Galler, João Quental, na época diretor de Bio-Manguinhos, e Akira Homma, que ocupava uma vice-presidência da Fiocruz, fizeram uma escolha diferente da de Souza Lopes: ao invés de usar a amostra 204 do Asibi, que a OMS distribuíra, optaram pelo 17 DD, a subamostra “brasileira”, que a literatura científica relacionava ao menor número de efeitos neurológicos adversos. As subcepas do 17D usadas pelo Instituto Mérieux e o Connaught Laboratories tinham provocado muito mais acidentes envolvendo o encéfalo e as meninges do que a linhagem viral desenvolvida no Brasil.

Com o lote semente 102/84, produziram quatro lotes experimentais, no laboratório da vacina contra o sarampo, durante as férias coletivas de seu pessoal. Providenciaram *freezer* e todas as condições sanitárias para que não houvesse mistura de uma produção com a outra. O rendimento esteve próximo ao da vacina em ovos. O produto satisfez aos controles de qualidade realizados. O concentrado viral de um lote que não chegou a ser liofilizado foi inoculado em macacos, utilizando-se como controle a própria semente. O vírus proveniente da cultura em tecido apresentou escore clínico um pouco acima do obtido com o lote 102/84.

Mais recentemente, surgiu outro problema. Quando começou a certificação da vacina em ovos embrionados, Marcos Freire desenvolvia a nova apresentação com apenas cinco doses, exigida pela OMS. Fê-la com e sem albumina humana. Os auditores internacionais rejeitaram o produto que utilizava a albumina, não obstante a substância figurasse, e figure ainda, na formulação de muitas das vacinas produzidas no Brasil e em outros países.[102] Na década de 1980, com a disseminação da AIDS, Bio-Manguinhos chegou a cogitar em excluí-la de seus produtos, mas a tecnologia do sarampo importada do Japão incluía a albumina humana, e ela permaneceu nas outras vacinas. Hoje, a pressão internacional para que seja substituída se deve ao temor da contaminação não apenas pelos vírus da AIDS e da hepatite B, mas também pelo príon, provável agente da encefalopatia espongiforme bovina, a doença da vaca louca, sabendo-se já de um caso de doador de plasma usado na fabricação de vacinas que faleceu em conseqüência dela.

Isso teve implicações sérias para a tecnologia da cultura de tecido, porque a albumina humana, ainda que usada em quantidade mínima, é essencial para obter-se a estabilidade do vírus no meio líquido, ainda durante a cultura celular. Sem este estabilizador, não se alcança rendimento compatível com

a produção em escala. Não se pode retroceder ao soro fetal bovino, hoje condenado também. O projeto encontra-se novamente diante de um impasse. Marcos Freire busca um laboratório que produza albumina humana recombinante, mesmo que experimentalmente, para ver se tem o mesmo efeito da natural.

A biologia molecular e a vacina contra a febre amarela

A cultura de tecido *in vitro*, que ainda não substituiu o cultivo do vírus vacinal em ovos embrionados, imbrica-se com outra tecnologia em desenvolvimento, que promete revolucionar não apenas os métodos de produção da vacina antiamarílica como a prevenção de outras doenças virais e parasitárias.

O vírus da febre amarela pertence à família dos *Flaviviridae*, composta por cerca de setenta vírus que, em sua maioria, têm como hospedeiros os artrópodes, sendo transmitidos a vertebrados por mosquitos ou carrapatos. São divididos em oito subgrupos sorológicos, com base em testes de neutralização cruzada, havendo membros destes grupos na maioria dos continentes, onde produzem doenças humanas que constituem sérios problemas de saúde pública, destacando-se, além da febre amarela, o dengue, com seus quatro sorotipos, e a encefalite japonesa.

Só há vacinas disponíveis, por enquanto, para a febre amarela. Vacinas para as duas últimas doenças foram desenvolvidas recentemente por passagens seriadas dos vírus em células de vertebrados, mas até agora nenhuma foi licenciada.[103]

A vacina para o dengue era, como vimos, um dos pontos da agenda preparada na passagem dos anos 1970 para os 1980, quando a febre amarela voltou a representar um problema candente para as ciências biomédicas e a saúde pública. No simpósio internacional promovido pela Organização Mundial de Saúde em Belém, em abril de 1980, foram demarcadas diversas incógnitas para pesquisas futuras. Muitas diziam respeito aos mecanismos da virulência viral e da resposta imunológica do organismo invadido, problemas que os acidentes pós vacinais recentemente ocorridos tornam de uma atualidade pungente.

A morte por febre amarela, no homem e em animais, está associada a lesões específicas no fígado ou no cérebro. Sabia-se que o viscerotropismo, característico do vírus selvagem, e o neurotropismo dos vírus atenuados tinham relação com propriedades “intrínsecas ou genéticas” tanto do vírus como do hospedeiro vertebrado. Mas não se tinha nenhuma explicação para isso. Que propriedades do hospedeiro e do vírus determinavam seu tropismo? Sua virulência fora modificada por passagens em animais, tecidos e ovos embrionados, mas o que operava a mudança? Sendo grande a preocupação, na época, com a substituição dos ovos embrionados pela cultura de tecidos, buscava-se saber em que sistemas celulares poderia ser cultivado o vírus sem que sofresse modificações.

As respostas imunológicas que suscitava também envolviam numerosas questões sem solução. Desde 1961, se conhecia a existência de duas frações hemaglutinantes diferentes, e se verificara que o vírus continha determinantes antigênicos específicos e do grupo dos flavivírus. Parecia haver diferenças entre os tipos sul-americano e africano, mas de natureza imprecisa. Em ambos os casos, os anticorpos protegiam o organismo contra a febre amarela, mas não se sabia qual era o papel da célula como mediadora de imunidade. A longa persistência dos anticorpos em convalescentes e pessoas vacinadas era um fenômeno comprovado, mas que ninguém sabia explicar.

Tinham-se evidências de que as respostas imunológicas à doença no homem podiam ser alteradas por exposição anterior a outros flavivírus, e que havia certa proteção cruzada entre viroses correlatas, como a febre amarela e o dengue. Essa, aliás, é uma das hipóteses, ainda não confirmadas experimentalmente, para explicar o fato surpreendente de não se ter urbanizado, ainda, a febre amarela nas Américas, apesar de serem tão propícias as condições para isso.[104]

Na época em que eram formuladas estas questões, estava em curso o *boom* da biologia molecular. O desenvolver de

suas ferramentas conceituais no período 1940-65, possibilitava, agora, a abordagem e manipulação dos fenômenos biológicos por ângulos e com instrumentos diferentes daqueles usados pelas disciplinas mais antigas. Segundo Morange (1998, pp. 2, 231-2), "a biologia molecular nasceu quando os geneticistas, não mais satisfeitos com a visão quase abstrata do papel dos genes, voltaram-se para o problema da natureza dos genes e seu mecanismo de ação. Foi também conseqüência das tentativas feitas pelos bioquímicos de compreender como as proteínas e enzimas — agentes essenciais da especificidade orgânica — são sintetizados, e como os genes intervêm neste processo".

Dentre as técnicas de engenharia genética desenvolvidas no período, destaca o autor aquela descoberta em 1983 por Kary B. Mullis, a chamada Reação de Amplificação em Cadeia (*Polimerase Chain Reaction*, ou PCR), que permite amplificar e portanto caracterizar geneticamente qualquer fragmento de DNA contido nas menores amostras de material biológico.

Um esforço considerável de pesquisa foi então direcionado para o esclarecimento das bases moleculares da atenuação do vírus vacinal da febre amarela, considerado o melhor modelo para compreender a biologia dos flavivírus em geral. A identificação dos genes responsáveis por esta característica permitiria que se desenhassem "racionalmente" outras vacinas e drogas antivirais.

Segundo Monath (1996, pp. 176-9), uma das principais dificuldades para este estudo eram as acentuadas variações genéticas ocasionadas por longas séries de passagens realizadas empiricamente até se chegar às cepas vacinais em uso.

Vírus de RNA ou retrovírus, como o da febre amarela, apresentam taxa muito elevada de variação genética. Toda vez que um vírus invade uma célula, a maquinaria dela é levada a produzir proteínas virais, inclusive as que vão se encarregar de fazer a fita oposta — diz-se negativa ou complementar — da fita do RNA (positiva), com sua seqüência quimicamente definida. A proteína polimerase vai às extremidades dessa fita, interage com elas e seqüencia a cadeia complementar de bases nitrogenadas, pondo um G (guanina) na fita negativa no lugar correspondente ao C (citosina), na positiva; um A (adenina) na posição complementar ao U (uracila), e assim por diante. São feitas muitas fitas negativas, que servirão como moldes para os RNAs virais positivos. Em enxame, eles infectam outras células, num processo que cresce exponencialmente até ocasionar a chamada viremia no homem e em outros vertebrados, momento em que se observam até um milhão de partículas virais em 1 ml de sangue.

Quando a polimerase está em ação, ocorrem erros; bases nitrogenadas são inseridas na fita complementar em posição diferente daquela exigida pela fita molde, gerando assim pequenas mutações. Esse é o mecanismo básico da evolução que ocorre muito mais lentamente nos organismos com genoma DNA, como os humanos, que possuem mecanismo de reparo destas falhas genéticas. Em retrovírus como o amarílico, as mutações são aceleradas e, nas passagens seriadas em ovo, em células *in vitro*, ou mesmo nas passagens desordenadas pelas células do organismo infectado pode ocorrer uma seleção no *pool* de variantes, que faz prevalecer subpopulação diferente, alterando-se os fenótipos conhecidos do vírus.

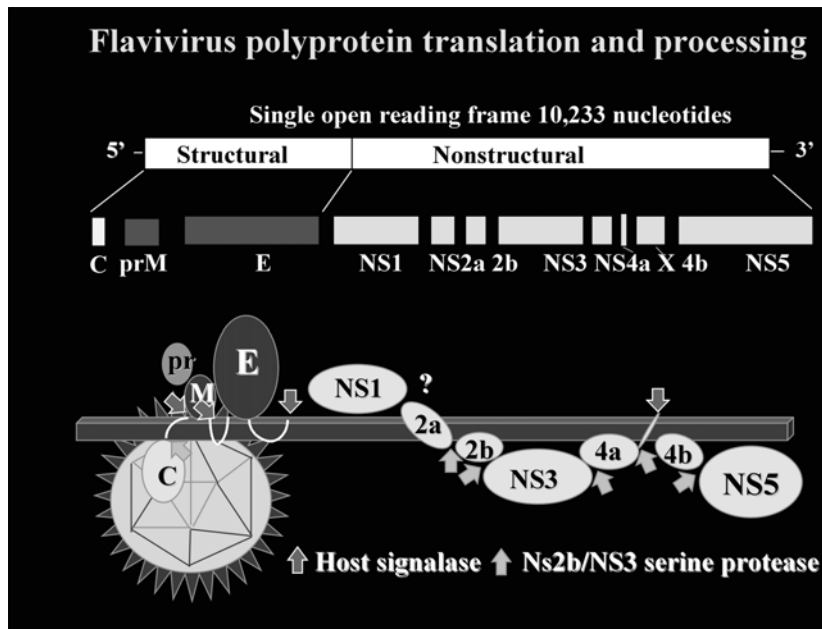
Em 1983, empregando um método relativamente insensível (*fingerprint*), Monath e colaboradores encontraram pequenas diferenças entre os genomas de várias subcepas do vírus 17D usados na produção de vacinas. Num caso, chegou a observar uma diferença entre os vírus semente e vacina, indicando que a mutação (ou seleção de variante) podia ocorrer no decurso de um ou duas passagens em embrião de galinha.[105]

A seqüência completa dos 10.862 nucleotídeos que formam o genoma do vírus 17D foi decifrada em 1985 por Rice, Lenches e Eddy (pp. 726-33). Mais tarde, foram seqüenciadas outras subcepas.[106] Santos, Post, Carvalho, Ferreira e Galler, com a colaboração de Rice, revelaram, em 1995 (pp. 35-41), a seqüência completa do genoma do 17DD EP-low, a subamostra usada na fabricação da vacina de Bio-Manguinhos. As comparações efetuadas pela equipe brasileira entre as seqüências do 17DD e de outras subamostras atenuadas — a 17D-204 e a 17D-213 — mostrou que a média de mudanças por passagem do vírus era bem menor no 17DD, que seria,

então, uma cepa geneticamente mais estável do que a outras (Galler, Post, Santos e Ferreira, 1998, pp. 1024-8).

Segundo Monath (1996, pp. p. 177), a comparação entre o primeiro 17D seqüenciado e o vírus do qual descendia, o Asibi, revelou 68 mudanças de nucleotídeos, que resultaram em 32 diferenças de aminoácidos espalhadas ao longo do genoma. Identificaram-se muitas substituições de aminoácidos na glicoproteína de envelope expressa pelo gene E. Das cinco mudanças de aminoácidos não conservadas ocorridas por mutações neste gene, uma ou mais estariam provavelmente implicadas na atenuação do vírus, pois já se tinha verificado que o tropismo pelas células hepáticas e neurais é determinada por esta gliproteína. A comparação posterior entre os genomas de diversas cepas do 17D reduziu de 32 para 20 o repertório de mudanças que poderiam ser responsáveis pela atenuação da virulência do vírus, destacando-se quatro mudanças não conservadas no gene E, que podem modificar consideravelmente a função de proteínas.

A representação tridimensional da estrutura cristalográfica da glipoteína por Rey e colaboradores, em 1995, significou, "um salto quântico"[107] na compreensão dos flavivírus, e confirmou a suspeita de que as mutações responsáveis pela atenuação do vírus Asibi estão localizadas em sítios expostos na superfície do glicopeptídeo E. Na época em que Monath publicou o artigo no qual nos baseamos — 1996 — não se tinha conseguido ainda identificar "em nível funcional" as mudanças precisas que são responsáveis por essa atenuação. Aguardavam-se as informações a esse respeito, que seriam obtidas graças a um passo importante dado por Rice, Grakoui, Galler e Chambers (pp. 285-96): em 1989, conseguiram produzir um clone do cDNA abrangendo todo o genoma viral, e capaz de gerar RNAs infecciosos, *in vitro*. Tornou-se, assim, possível introduzir no vírus mutações sítio-dirigidas de tipo selvagem (Asibi), verificando-se, em seguida, se sua prole teria a virulência reconstituída.

Além de permitir o mapeamento genético de funções virais específicas, a tecnologia de clones infecciosos permitiu que se manipulasse o genoma do vírus vacinal e se engenheirassem mutantes, que no jargão dos biologistas tem o curioso nome de "quimeras". Esses novos vírus vivos podem operar como vetores capazes de expressar no organismo humano antígenos heterólogos, desencadeando reação imunitária contra o vírus amarílico e os de outras doenças.[108]

Coleção Ricardo Galler/IOC/Fiocruz

O trabalho que vem sendo desenvolvido pelas equipes de Bio-Manguinhos e de empresas estrangeiras que começaram a se interessar por esta tecnologia a partir de 1997, quando deixou de ser objeto de pesquisas acadêmicas, consiste em introduzir no genoma do vírus amarílico um gene que codifica proteína de outro microrganismo, sabendo-se de antemão que está associada à ativação das defesas imunitárias do homem. Ao infectar a célula, o vírus vacinal da febre amarela, com aquele gene incorporado a seu genoma, tem seu RNA traduzido

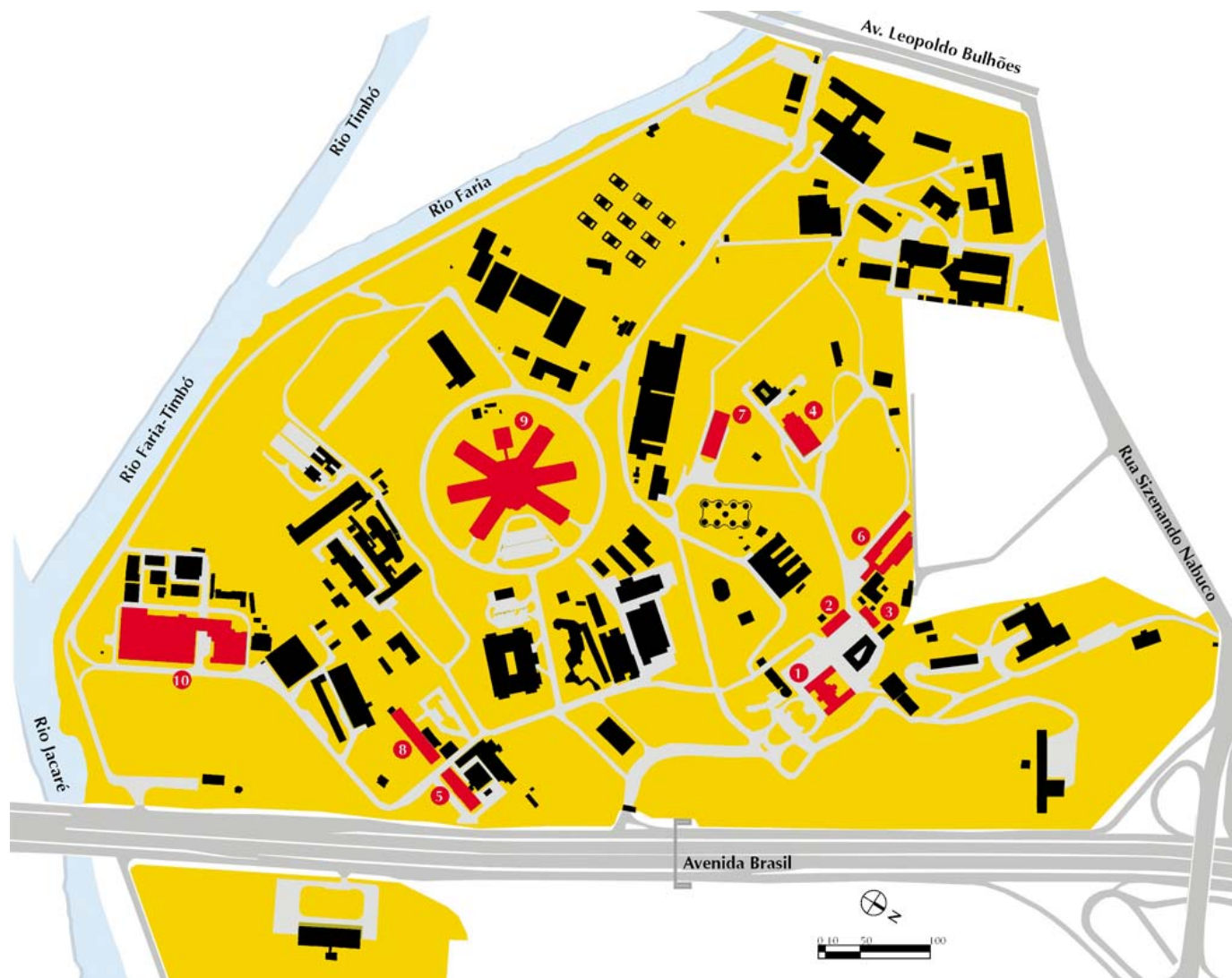
em proteínas, inclusive a que originalmente não fazia parte dele. Quando o organismo humano é infectado pelo segundo microrganismo, já é capaz de reconhecê-lo. O indivíduo imunizado com esse vírus recombinante fica, assim, protegido contra a febre amarela e outra doença infecciosa.

Na realidade, podem ser plurais as combinações, e o grupo de Galler trabalha atualmente com a inclusão de genes de dengue e malária no vírus da febre amarela. Construção semelhante foi feita com encefalite japonesa por uma firma norte-americana, que já testou, com sucesso, o vírus recombinante em quarenta voluntários.

Quando o grupo de Galler iniciou os trabalhos no começo dos anos 1990, a metodologia de manipulação *in vitro* já havia sido desenvolvida, e estavam sendo decifrados os genomas das várias cepas vacinais em uso. Em Bio-Manguinhos, tinham um vírus com bom desempenho vacinal, e metodologias definidas de produção e controle de qualidade. Levou quatro a cinco anos o desenvolvimento do clone cDNA do vírus 17D (subcepa 17D-204), que foi usado, em seguida, para gerar um vírus semente e lotes vacina, em trabalho desenvolvido conjuntamente com a equipe de Marcos Freire, em Bio-Manguinhos. Partindo de apenas cinco microgramas de cDNA, prepararam em cultura de tecido um lote semente secundário com rendimento suficiente para a produção de vacinas por cinqüenta anos, trinta milhões de doses por ano, usando um vírus geneticamente homogêneo, e absolutamente idêntico, no final do processo, ao inóculo utilizado no começo.

Nos testes em macacos, porém, o escore clínico ficou um pouco acima do desempenho do vírus atualmente em uso na produção de vacinas (Marchevsky, Mariano, Ferreira, et al., 1995; pp. 70-80). “Tivemos que introduzir mutações” — explica Ricardo Galler. Agora trabalham com um novo cDNA, que é a cepa 17D-204 com alterações que a tornam mais parecida como a vacina em uso, mas o resultado ainda não é definitivo. “Eu não conheço ninguém no mundo que tenha um cDNA que possa dizer que vai dar vírus amarílico atenuado. É um problema que não está definido. ... a gente está numa fase que não sabe se tem o vírus ideal ou não” (Galler, entrevista, 23.3.2001).

Encerramos aqui o extenso périplo narrativo pela história da vacina contra a febre amarela, sem encontrarmos um ponto final, porque é uma história que deságua em pontas inacabadas. A urbanização da febre amarela é uma incógnita aberta à investigação e, antes que tenhamos os seus resultados, podem acontecer os dramáticos acontecimentos que muitos julgam iminentes. Os trágicos acidentes pós-vacinais que relatamos puseram mais uma vez em evidência a necessidade apontada vinte anos atrás de pesquisas sobre as bases genéticas da atenuação do viscerotropismo e neurotropismo dos vírus 17D usados como imunizantes. As alternativas que seguramente vão ser implementadas — cultura em tecido de vírus geneticamente homogêneos e modificados — são tecnologias ainda em desenvolvimento, a exigir toda a criatividade dos técnicos e pesquisadores de Bio-Manguinhos. Eles têm de vencer não apenas complexos problemas técnicos como aquelas seculares resistências do ‘meio’ — a falta de recursos e equipamentos, a camisa de força burocrática, o desinteresse do Estado e da iniciativa privada pela ciência — que tornam infinitamente mais árduo o trabalho dos pesquisadores brasileiros, em comparação com os dos países que estão à frente da grande revolução tecnológica em curso nas ciências da vida.

Histórico dos pavilhões relacionados à produção de imunobiológicos em Manguinhos

1 — Pavilhão Mourisco
Anos: 1905-18
Arquiteto: Luiz Moraes Jr.

Prédio principal do Conjunto Arquitetônico Histórico de Manguinhos, foi construído segundo os critérios mais sofisticados em termos de instalações e materiais disponíveis na época. O arquiteto, de acordo com os anseios de Oswaldo Cruz, inspirou-se nos palácios de Alhambra, em Granada, e de Montsouris, em Paris, realizando uma das obras mais interessantes do ecletismo carioca. Abrigou este pavilhão os laboratórios da primeira e segunda geração de cientistas de Manguinhos. Suas salas servem agora à presidência, às vice-presidências e a áreas de apoio da Fundação Oswaldo Cruz. Da ocupação original restam a coleção entomológica do Instituto Oswaldo Cruz e a Seção de Obras Raras da Biblioteca de Manguinhos.

2 — Pavilhão da Cavalariça
Ano: 1904
Arquiteto: Luiz Moraes Jr.

Abrigando, desde 1986, o Museu da Casa de Oswaldo Cruz, este pavilhão foi construído simultaneamente ao da Peste. Servia para acomodar os cavalos inoculados para a obtenção de outros soros produzidos no instituto. A Cavalariça é uma das construções mais significativas do Conjunto Histórico de Manguinhos, por sua arquitetura sólida e singular, de inspiração inglesa, dotada de modernas instalações que aproveitavam, por exemplo, os gases provenientes da fermentação das fezes dos animais para a iluminação interna.

3 — Pavilhão da Peste
Anos: 1904-05
Arquiteto: Luiz Moraes Jr.

Um dos primeiros prédios projetados por Luiz Moraes para o Instituto Soroterápico, sob a direção de Oswaldo Cruz, destinava-se aos estudos sobre a peste bubônica. Em seus laboratórios se isolava e investigava o bacilo da peste, e se preparava a vacina e o soro antipestosos, mantendo-se isolados ali os cavalos inoculados com o bacilo. De construção esmerada, forma, com os demais pavilhões da praça Pasteur, o Conjunto Arquitetônico Histórico de Manguinhos, tombado pelo Instituto de Patrimônio Histórico e Artístico Nacional (IPHAN) em 1981. Atualmente, abriga a direção da Casa de Oswaldo Cruz. É conhecido também como Pavilhão do Relógio, devido à torre que se destaca do meio da construção com um relógio de três faces, ainda em funcionamento.

4 — Pavilhão Vacinogênico ou Vacínico
Ano: 1922
Arquiteto: Luiz Moraes Jr.

Após a morte do proprietário do Instituto Vacínico do Rio de Janeiro, barão de Pedro Afonso (1845-1920), o Serviço de Profilaxia contra a Varíola foi absorvido pelo Instituto Oswaldo Cruz. A expectativa, na época da construção deste pavilhão, em 1922, era tornar mais eficiente a produção da vacina antivariólica, que foi modernizada em 1959-60. A produção da vacina cessou em 1972, e em 1977, após um período de abandono, o prédio foi novamente reformado, transformando-se na Vila Residencial/Casa Amarela.

5 — Pavilhão da Rockefeller
Anos: 1933-35
Arquiteto: desconhecido

Construído pela Fundação Rockefeller com a colaboração do governo brasileiro, através do Serviço Cooperativo da Febre Amarela, para alojar os estudos e vacina concernentes a esta doença. O Departamento Nacional de Saúde assumiu integralmente a responsabilidade pelo Serviço Nacional de Febre amarela em 1940, mas a Rockefeller conservou o laboratório até 1946, quando passou à jurisdição daquele serviço, sendo incorporado ao Instituto Oswaldo Cruz em janeiro de 1950. Nos anos 1940, lá começou a ser fabricada também a vacina contra a gripe. Em 1976, foi inaugurada, no segundo piso, a usina piloto para a fabricação da vacina contra a meningite. No início da década de 1960, a produção da antiamarílica foi transferida do terceiro piso, que ocupava integralmente, para outro pavilhão (Henrique Aragão). O 'Rockefeller' abrigou por algum tempo um laboratório de desenvolvimento de vacina contra a poliomielite chefiado por Hermann Schatzmayr, que depois se transferiu para a Escola Nacional de Saúde Pública. Vinicius da Fonseca instalou nesse prédio o seu gabinete, ao assumir a presidência da Fundação Oswaldo Cruz. Nos anos 1970, a usina piloto da vacina contra a meningite foi montada no segundo andar deste pavilhão, que, no começo da década seguinte, passou a abrigar, também, a formulação, envase e liofilização da vacina contra o sarampo. O laboratório central de envasamento e liofilização, no primeiro piso, processava também as vacinas contra febre amarela e meningite. No terceiro, funcionavam a produção de diluentes e um pequeno laboratório de reativos. O envasamento e liofilização das vacinas contra a febre amarela e a meningite ainda são feitos neste pavilhão, no primeiro e segundo pisos. No terceiro estão hoje os laboratórios de desenvolvimento de vacinas bacterianas e de produção de reativos.

6 — **Pavilhão de Vírus**
Ano: 1939
Arquiteto: desconhecido

Projetado pela equipe da Divisão de Obras do Ministério da Educação e Saúde, quando foram retomadas as construções no Instituto Oswaldo Cruz, ao começar a Segunda Guerra Mundial, por iniciativa do diretor, Henrique Aragão, e do ministro Gustavo Capanema. Nas alas deste pavilhão, funcionavam as seções de Vírus, Fisiologia, Helmintologia e Cirurgia Experimental. Suas instalações abrigavam estufas, câmaras asséptica e frigorífica, ambulatório médico, salas para isolamento de vírus respiratórios, cultura de tecidos, biotério para animais inoculados, além dos laboratórios de histologia, sorologia, helmintologia e entomologia. O pavilhão, batizado de Cardoso Fontes, sofreu várias reformas, e hoje abriga apenas os Departamentos de Virologia e de Helmintologia do Instituto Oswaldo Cruz.

7 — Pavilhão Henrique Aragão
(Febre Amarela)
Anos: 1954-60
Arquiteto: Roberto Nadalutti

O projeto do novo laboratório para a preparação das vacinas contra a febre amarela e também varíola foi iniciado em 1952, sendo prevista sua construção na rua Visconde de Santa Isabel, 222, no bairro de Vila Isabel. O diretor, nomeado por Vargas em janeiro de 1954 para apaziguar a crise que antagonizou dois grupos de cientistas em Manguinhos, dr. Francisco da Silva Laranja Filho, convenceu o ministro da Saúde a construir o prédio no *campus* de Manguinhos. Esta alteração foi objeto de termo aditivo ao contrato, acarretando a supressão do bloco dos fundos, destinado à garagem e ao refeitório. O bloco principal, denominado Pavilhão Henrique Aragão, foi ocupado, ainda incompleto, pelo Laboratório da Vacina contra a Febre Amarela em janeiro de 1960 e sofreu grandes reformas em 1983 e 2000.

8 — Pavilhão Rocha Lima
Anos: 1957-65
Arquiteto: Waldyr Ramos

A maioria dos edifícios levantados no *campus* de Manguinhos na década de 1960 não pertenciam à estrutura administrativa do Instituto Oswaldo Cruz. O atual Pavilhão Rocha Lima, por exemplo, foi construído para ser um hospital de pneumologia. Depois, abrigou o Departamento de Soros e Vacinas do Ministério da Saúde. Em 1970, a junção deste departamento com o Serviço de Produtos Profiláticos do Departamento Nacional de Endemias Rurais (DNERu) deu origem ao Instituto Nacional de Produção de Medicamentos (Ipromed). Em 1976, parte deste órgão foi transformada no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, ou Bio-Manguinhos, que passou a ocupar alguns pavimentos deste pavilhão. Em 1979, o Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA) ocupou o quarto piso, provisoriamente, durante a construção do prédio do INCQS.
A partir da década de 1980, passaram a funcionar, no primeiro piso, o setor de produção, meios de cultura, rotulagem, embalagem, estocagem e expedição; no segundo, os laboratórios para formulação e envasamento da vacina contra a poliomielite e o de produção de massa viral da vacina contra o sarampo; e no quarto piso, os laboratórios de poliomielite e de raiva. Apenas o quarto piso teve sua ocupação alterada, passando a abrigar o setor de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos. No sexto (e último) piso, estão instalados o controle microbiológico e a direção de Bio-Manguinhos, que inicialmente esteve sediada no Pavilhão Rockefeller. No terceiro e quinto pisos do Rocha Lima estão o Departamento de Bacteriologia e parte do Departamento de Virologia do IOC.

9 — Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Anos: 1977-81
Arquitetos: SPL Escritório de Arquitetura

Em 1977, foi extinta a Divisão de Obras, responsável pelos projetos de todos os edifícios do Ministério da Saúde, desde a sua criação em 1934. A Fundação Oswaldo Cruz contratou o escritório de arquitetura SPL para projetar o prédio, que seria a grande atração nas comemorações dos oitenta anos do Instituto Oswaldo Cruz. De configuração circular, distribuindo blocos radialmente a partir da coroa central, inspirado pela arquitetura do Centro de Pesquisa da Petrobrás, de Sérgio Bernardes, o prédio do INCQS foi inaugurado em 4 de setembro de 1981. Foi o sucessor muito mais moderno do Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA), que migrara para o *campus* de Manguinhos em 1978, sucateado e desprovido de recursos humanos e materiais.

10 — Complexo Tecnológico de Vacinas de Bio-Manguinhos
Anos: 1991-98
Arquitetos: Companhia Brasileira de Projetos Industriais (COBRAPI)

O projeto começou a ser desenvolvido em 1985. A área cogitada originalmente para a construção seria o terreno que a Fiocruz possui em Jacarepaguá, mas o projeto acabou sendo implantado em Manguinhos para produzir, a princípio, apenas a vacina DTP. No decurso do Programa de Nacional de Auto-suficiência em Imunobiológicos, alargou-se o seu escopo. O CTV passou a abranger quatro blocos: o Centro de Processamento Final de Imunobiológicos (CPFI), o Centro de Processamento de Antígenos Bacterianos (CPAB), o Centro de Processamento de Antígenos Virais (CPAV) e um bloco de utilidades. Inaugurado em novembro de 1998, o CPFI abriga acabamento de todas as vacinas, bacterianas ou virais, sendo feitas ali as operações de formulação, envase, liofilização, embalagem e rotulagem. Em 1999, o projeto do CTV foi bastante ampliado. O CPAB, então ainda em término de instalação, teve seu uso alterado: em lugar da vacina DTP, passou a ser projetado para processar a vacina contra o Hib e as vacinas antimeningocócicas. Os laboratórios de controle de qualidade, hoje dispersos pelos pavilhões Rocha Lima e Rockefeller, serão concentrados no prédio do CPAV. Foram projetadas novas instalações para a garantia da qualidade e um novo centro de armazenamento de vacinas. O projeto original do CPFI foi adaptado às últimas exigências de boas práticas de fabricação. Em sua etapa final, o Complexo Tecnológico de Vacinas de Bio-Manguinhos contará ainda com uma planta protótipo para desenvolvimento de vacinas bacterianas e uma planta de produção de reativos para diagnóstico. Quando concluir-se o que se projeta para 2003, será a maior unidade produtora de imunizantes da América do Sul, e uma das maiores do mundo em vacinas liofilizadas.
Ver: Plano diretor de Bio-Manguinhos.

Bibliografia

- BENCHIMOL, Jaime Larry. *Manguinhos, do sonho à vida*: a ciência na Belle Epoque. Rio de Janeiro: Fiocruz/COC, 1990.
- OLIVEIRA, Benedito T.; COSTA, Renato da Gama-Rosa; PESSOA, Alexandre de Souza; BRAZIL, Liana Vital. Processo de formação do *campus* de Manguinhos (1900-2000). In: *Anais do VI Seminário de História da Cidade e do Urbanism*o. Natal, out. 2000.
- RIBEIRO, Leonídio. *Medicina no Brasil*. Rio de Janeiro : Imprensa Nacional, 1940.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ/FIOCRUZ. *Guia do acervo da Casa de Oswaldo Cruz*. Rio de Janeiro :Fiocruz/COC, 1995.
- FUNDO Fundação Serviços de Saúde Pública. Acervo DAD/Fiocruz.
- INCQS. *Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde*. Folder institucional. Rio de Janeiro, fev. 2001.
- FUNDO História Administrativa da Fiocruz. Caixa 13. Mês: julho. Acervo DAD/Fiocruz.
- PLANTA de levantamento arquitetônico realizado pela DO do M.E.S. em 1956. Acervo DAD/Fiocruz.

Plano diretor de Bio-Manguinhos

Notas

[1] O decreto-lei nº 77.481, de 23.04.1973, estabeleceu a nova organização da Fiocruz. As atividades e a organização das unidades foram objeto de regulamentações específicas. Segundo Santos (1999, p. 140), a norma regulamentar n.º 2, de 04.05.1976, criou apenas nominalmente diversas unidades, inclusive o Centro Biomédico de Manguinhos e o Centro de Apoio Técnico Biológico de Manguinhos, mas não definiu a sua organização. Isso seria feito através das normas regulamentares: n.º 13, de 27.08.1976, referente ao Instituto Oswaldo Cruz; n.º 16, de 28.09.1976, referente ao Instituto Fernandes Figueiras; n.º 19, de 28.09.1976, referente à Escola Nacional de Saúde Pública etc. As atividades das duas unidades de produção foram estabelecidas pela norma regulamentar n.º 24, de 25.10.1976, para o Laboratório de Tecnologia em Produtos Biológicos de Manguinhos — Biomanguinhos, unidade encarregada de exercer as atividades concernentes a produtos biológicos; e pela norma regulamentar n.º 25, de 25.10.1976, para o Laboratório de Tecnologia em Quimioterápicos de Manguinhos — Far-Manguinhos. Posteriormente, Biomanguinhos passou a ser chamado de Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos.

[2] No chamado "Massacre de Manguinhos" foram cassados, por interferência direta do ministro Rocha Lagoa, ex-diretor do Instituto Oswaldo Cruz (1964-69), os cientistas Augusto Cid de Mello Perissé; Haity Moussatché; Hugo Souza Lopes; Moacyr Vaz de Andrade; Sebastião José de Oliveira; Fernando Braja Ubatuba; Tito Cavalcanti, Herman Lent, Domingos Arthur Machado Filho; e Masao Goto. Ver a esse respeito Lent (1978) e Hamilton (1989, pp. 7-17).

[3] Penna chefiava a Divisão de Microbiologia e Imunologia do Instituto Oswaldo Cruz desde 1956 e, com a aposentadoria de Cassio Miranda, assumiu em 1959 a direção da Divisão de Vírus, à qual estavam subordinados os laboratórios de febre amarela e de varíola. De 1955 a 1959, Vinícius da Fonseca dirigira o Hospital Evandro Chagas. Assumiria depois a chefia da Seção de Produção, e Estácio Monteiro, a da Seção de Vírus da Divisão de Vírus.

[4] BRASIL. Ministério da Educação e Saúde. Repartição Sanitária Pan-Americana. *Convênio entre o Ministério da Educação e Saúde do Brasil e a Repartição Sanitária Pan-Americana, para cooperação no problema continental da febre amarela*. [s.l., s.n. 1950]. Pasta: Correspondência anos 50 AV.3.

[5] Documento anexo ao ofício do dr. H. Penna ao dr. Cássio Miranda, em 14 de dezembro de 1953. S.F.A. Of. nº 171. Pasta: Correspondência recebida e enviada - IOC/1950-53 – III.

[6] O controle era feito em Copenhague, depois em Toronto. De tempos em tempos, o laboratório recebia a visita de consultores. Seu desempenho era tão bom que a OPAS fez na Fiocruz um simpósio sobre varíola e vacina antivariólica. "Para mim foi muito honroso", confessa Fonseca da Cunha.

[7] A vacina antivariólica do Butantã começara a ser feita havia pouco tempo, sob a direção de um técnico que estagiara no laboratório do IOC, que ofereceu estágios a técnicos de vários estados, até de outros países.

[8] A atmosfera de crescente valorização das vacinas como instrumentos eficazes de promoção da saúde se fez sentir nas diretrizes do Plano Decenal de Saúde das Américas, aprovado na III Reunião de Ministros de Saúde do continente, realizada no Chile, em 1972 (OPAS, 1969).

[9] A Central de Medicamentos (CEME) foi criada em 1971, com o objetivo de centralizar a distribuição de medicamentos utilizados pelo Ministério da Saúde. Também tinha como propósito dar suporte à produção em laboratórios públicos de medicamentos e vacinas importantes para a política de saúde, mas não atraentes para a indústria privada.

[10] O Plano Nacional de Controle da Poliomielite, criado em 1971, executava no Espírito Santo um projeto piloto que incluía estudo da resposta sorológica à vacina e desenvolvimento de metodologia para campanhas estaduais realizadas num só dia (Ministério da Saúde, 1993, p. 2).

[11] O Programa Nacional de Imunizações, seguindo recomendação da OMS, pretendia substituir o BCG oral, há longo tempo em uso no país, pelo BCG intradérmico, considerado mais confiável e de maior poder imunizante.

[12] A Coordenação Nacional do PNI, nomeada pelo ministro da Saúde, era composta por representantes do ministério, da Central de Medicamentos (CEME), da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e da Fundação Serviços de Saúde Pública (FSESP), que detinha a presidência e a responsabilidade pela operação do programa em âmbito nacional. As coordenações estaduais seriam formadas por representantes das áreas de saúde, assistência social, extensão rural e também educação.

[13] A vacina Sabin, produzida a partir de vírus atenuado, foi adotada pela facilidade de sua administração. Ela também é conhecida pela sigla VOP (vacina oral contra poliomielite). Atualmente, países como os Estados Unidos estão dando preferência à vacina Salk, injetável e produzida a partir de vírus inativado, considerada menos propensa a provocar reações adversas.

[14] Os percentuais por vacina são os seguintes: sarampo de 23% em 1978 para mais de 85% em 1995; DPT de 12% a 80%; BCG de 31% a 82%; e a de pólio de 24% a 90% (OPAS, 1992, p. 528). Cabe notar que a poliomielite já foi erradicada nas Américas, e que se espera para breve a erradicação do sarampo em diversos países do continente.

[15] Memorando nº 286/Bsb, de 08.11.1973 (Arquivo do MS). O projeto previa o acréscimo de cinqüenta centavos no valor da aposta mínima. A renda seria destinada ao Pronan (40%) e a outras atividades de assistência preventiva e curativa (60%). Quanto à mortalidade infantil, "em 1973 morriam no município de São Paulo 94,0 por mil, na Suécia tínhamos 9,9; México: 51,9; Uruguai: 48,6; União Soviética: 26,4 e EUA: 17,6". Os índices das outras capitais brasileiras também eram altos: "Porto Alegre: 54,8; Belo Horizonte: 124,8 e Recife: 229,9" (Costa, "Saúde e trabalho", 1983, p. 33). Em 1970-71, o índice de mortalidade por sarampo no Brasil era estimado em 11,5 por 100 mil habitantes. Nos países avançados, não ia além de 0,1 a 0,5 por 100 mil habitantes. Dados de morbidade subestimados revelavam que a média anual fora de 61.366 casos entre 1976 e 1979, subindo para 79.300 em 1980 (ibidem, p. 32).

[16] Separ nº 02/SM-Bad. 07.01.1975. Carta de Paulo de Almeida Machado ao ministro chefe da Seplan, João Paulo dos Reis Velloso. Fundação Oswaldo Cruz. Casa de Oswaldo Cruz/ Departamento de Arquivo e Documentação/ Arquivo Institucional/ Fundo Presidência. Caixa 10, maço 2.

[17] Estabelecido pela lei nº 6.151 e aprovado pelo Congresso no segundo semestre de 1974, o II Plano Nacional de Desenvolvimento (II PND) dava ênfase à diminuição da dependência do país em relação às fontes externas de energia e priorizava o desenvolvimento das indústrias de base. Esses investimentos seriam financiados pelo capital estatal, evitando-se a presença do capital estrangeiro nas áreas de infra-estrutura, mas atraindo-o para os demais setores.

[18] "Meningite: o balanço de 74 — apenas os números oficiais", *O Globo*, p. 7, 30.12.1974. Segundo a Secretaria de Saúde, em 1971 tinham ocorrido no Rio de Janeiro 607 casos de meningite (todas as formas), numa média de 50,58 casos mensais. No ano seguinte, o total foi de 552, com uma média de 46 casos mensais. Em 1973, a média se manteve em 47,3 casos, com um total de 568 doentes. "Meningite no Rio ameaça outra vez", *Jornal do Brasil*, 12.10 1975.

[19] Conforme observou Mérieux (1988, p. 161): "O contágio é diabólico, a doença mata de modo terrível. Assim, em São Paulo, um jornalista queixou-se de dor de cabeça, dor de dentes. Recolheu-se ao leito e pouco depois estava morto. Durante toda a sua vida de especialista, Lapeyssonnie nunca vira nada parecido. Os hospitais transbordavam, a doença toma formas horríveis: hemorragias fulminantes, ou ainda necroses; alguns doentes perdem os dedos, o pênis! Desde as pestes medievais, nunca se vira espetáculo igual".

[20] Em outro trecho da entrevista, Fonseca retifica: "Não, eu não sei se ganharam muito dinheiro, porque afinal a vacina não foi tão cara assim: oitenta milhões de doses a um franco a dose; como o dólar estava a cinco francos, divide oitenta por cinco, dá quarenta milhões de dólares Aliás, menos, vinte milhões de dólares" [se fizermos o cálculo, são 16 milhões]. (Vinícius da Fonseca, entrevista, 04.10.1995, fita 10). Por causa da repercussão que teve o volume do negócio, o neto de Mérieux foi seqüestrado. Teria sido "o primeiro seqüestro da França. Pagou, parece, quatro milhões de dólares" (Vinícius da Fonseca, entrevista, 03.10.1995, fita 8).

[21] Em janeiro de 1975, os jornais estimavam que cerca de 80% da população do estado do Rio de Janeiro fora vacinada contra a doença. O número de casos de meningite recuou entre fevereiro e julho, mas depois voltou a crescer, chegando a 116 no mês de setembro. Em outros estados a doença voltou a fazer vítimas também. Até abril de 1975, São Paulo registrou 599 mortes; Minas Gerais, 154; Bahia, 87, e Pernambuco, 17. Ver "Meningite em seis estados matou 897 pessoas em 1975", *Jornal do Brasil,* 13.04.1975.

[22] Nascido na Paraíba em 1923, formado em Ciências Sociais e Jurídicas, Vínícius da Fonseca desenvolveu atividades de pesquisa populacional e censitária, foi assessor do governo do estado da Paraíba e desde 1970, assessor especial do ministro Reis Velloso. Foi designado presidente da Fundação Oswaldo Cruz através por decreto de 22.07.1975 (Santos, 1999).

[23] Segundo o próprio Vinicius da Fonseca (entrevista, 03.10.1995, fita 7): "Só em abril de 76 ... tive condições de apresentar ao ministro um projeto de decreto com o novo estatuto". O projeto, de cunho centralizador, foi aprovado pela Casa Civil da Presidência da República em agosto de 1975, devolvido à Seplan e promulgado pelo decreto decreto n.º 77481.

[24] No Ofício nº 518/78 — PR/Fiocruz, de 28.11.1978, ao ministro Almeida Machado, Vinícius da Fonseca informava que a proposta já constara de despacho de Geisel referente à aquisição de vacinas para o controle da epidemia de meningite em 1974. Ver a esse respeito Santos (1999, pp. 120-1).

[25] Documento: "L'Institut Pasteur et l'industrie". *Lettre de L'Association pour le Développement de L'Institut Pasteur*, nº 20, jun. 1986, pp. 1-32, apud Santos (1999, p. 166-7). Dificuldades dessas negociações são relatadas por Charles Mérieux na correspondência com Fonseca.

[26] Para obter placentas e produzir as gamaglobulinas (fração protéica do sangue, rica em anticorpos, para ser empregada em medicina após purificação), o Instituto Mérieux estava ligado a mais de mil maternidades por uma cadeia de frio que garantia a chegada em bom estado dessas placentas em Marcy-l'Étoile. Em câmaras frias (-5ºC), 25 centrifugadoras fracionavam, mensalmente, pelo álcool, sessenta toneladas de sangue placentário, o que permitia produzir, por ano, dois milhões de ampolas de gamaglobulina. O centro experimental para a criação de animais fornecia aos laboratórios, anualmente, para pesquisa e fabricação de soros: 3 mil bovinos, 1.800 macacos, 200 mil ratos e camundongos, 50 mil cobaias, 10 mil coelhos, 7 mil furões, 6 mil pintos, 250 mil ovos, 1.200 frangos e galinhas e 800 "miniporcos" (Mérieux, 1988, pp.148-9).

[27] Uma equipe francesa esteve em Manguinhos por vários meses — o chefe de produção, seis ou oito técnicos — para instalar a unidade piloto e adestrar os brasileiros recém-contratados. "O chefe de produção do Mérieux ganhava oito mil dólares por mês. Um técnico médio ganhava em torno de três mil dólares, 15 mil francos. A Fiocruz não tinha condições de pagar salários deste nível" (Vinícius da Fonseca, entrevista, 04.10.1995, fita 10).

[28] FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Resolução da Presidência n.º 68-77 de 06.10.1977.

[29] "Relatório da visita de V. da F. à Europa realizada entre 03.02.1977 e 09.03.1977"; "Groupe d"Action Cruz — Mérieux — Pasteur pour la Production de Vaccins au Brésil", apud Santos (1999, p. 156).

[30] "Exposição de motivos". Seplan nº 162, de 24.05.1998, para a Presidência da República, com despacho de aprovação sobrescrito (Santos, 1999, p. 163). Em julho de 1978, Fonseca informou ao ministro Almeida Machado que havia conseguido redução de preço, por se tratar de um contrato de dois anos envolvendo dez milhões de doses, o que garantiria as necessidades brasileiras para 1979 e 1980. O preço caíra de 1 FF para 0,76 por dose, efetuando-se o pagamento em cruzeiros. Para Vinícius, a operação representava "a primeira etapa do programa de plena autonomia brasileira na produção dessa vacina, podendo a Fiocruz assumir tal encargo a partir da segunda metade do

exercício de 1979, com a cepa e tecnologia adquiridas do próprio Instituto Mérieux, ou de outra fonte". Ofício nº 397/78 — PR/Fiocruz de 10.07.1978 de Vinícius da Fonseca para Ministério da Saúde.

[31] Fundação Oswaldo Cruz. *Implantação de uma Unidade Industrial de Vacinas e Reativos para Diagnóstico (BIO-MANGUINHOS*): documento preliminar. Rio de Janeiro., nov. 1978, anexo ao Ofício nº 548/78 — PR de 28.11.1978, de Vinícius da Fonseca ao Ministério da Saúde. Ver também Santos (1999, p.165).

[32] Carta de Ch. Mérieux a Vinícius da Fonseca, em 15.12.1975 com cópia da nota: *"Pour réaliser l'Unité de la Biologie Brésilienne: vaccins, sérums, gamma-globuline"*, mesma data, apud Santos (1999, p.147).

[33] O apoio financeiro veio da Secretaria de Cooperação Econômica e Técnica Internacional da Seplan. O projeto executado pela Brasvacin seria coordenado pelo Ministério da Saúde com colaboração técnica da Fiocruz. Termo aditivo nº1 ao Convênio 032/78, firmado em 11.07.1978 entre SUBIN e SG/MS, refere-se à rescisão do convênio. Através do decreto nº 15.479, de 07.08.1980, o governo de São Paulo desativou o Brasvacin. Fundo Presidência, caixa 171, maço 2.

[34] Guilardo Martins Alves destacaria "entre os parceiros da Fiocruz a Universidade de Osaka (Japão), Universidade da Flórida e da Califórnia (Estados Unidos da América), Organização Mundial de Saúde e Organização Pan-Americana de Saúde, Instituto Mérieux (França), Instituto Bernard Nocht (Hamburgo, Alemanha), universidades federais, Secretarias de Saúde dos estados, Diretorias de Saúde dos Ministérios militares, Secretaria de Tecnologia do Ministério da Indústria e do Comércio, Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social, Conselho Nacional de Pesquisas, Secretaria de Planejamento da Presidência da República, Finep e outros órgãos e instituições do Brasil." Nota ao Senhor Ministro da Saúde de 24.03.1981. Fundo Presidência, caixa 98, maço 03.

[35] Knosuke Fukai, do Instituto de Pesquisas Microbianas (Biken) da Universidade de Osaka; Yoshiomi Okuno, também da Universidade de Osaka, Heihachito, diretor geral do Instituto de Pesquisa em Poliomielite do Japão e Elichi Shirashi, da JICA. *Informativo Fiocruz*, Rio de Janeiro, ano IV, nº 51, nov. 1982. "O papel do líder da negociação do lado japonês, o professor Fukai, foi absolutamente importante" (Akira Homma, entrevista, 05.03.2001, fita 1, lado A).

[36] Além dos recursos próprios da ordem de cinqüenta milhões de cruzeiros, a produção de vacina contra sarampo recebeu recursos através do FIPEC/BB e da Finep, num total de Cr$ 335.791.000. Fazia parte do Pró-Imuno. *Informativo Fiocruz* , Rio de Janeiro, ano V, nº 53, jul./ago. 1982.

[37] Segundo Maria da Luz F. Leal (entrevista, 04.02.2001, fita 1, lado A), o estudo de Biomanguinhos para a vacina vírus 3 potencializado deu origem à nova formulação para a vacina contra poliomielite, adotada pela OMS como padrão para países tropicais. A etiologia da poliomielite foi esclarecida por Landsteiner e Popper, em 1909. Em 1931 levantou-se a suspeita de que a doença poderia ser causada por mais de um tipo de vírus. Em 1949, descobriu-se finalmente, a existência de três tipos de poliovírus: o tipo 1 (ou Brunhilde), o tipo 2 (ou Lansing) e o tipo 3 (ou Leon). Na infecção natural, o vírus "selvagem" penetra no organismo por via digestiva, multiplicando-se na orofaringe e no intestino. Ao ser eliminado pelas vias aéreas e fezes, propicia o contágio. Ao passar para o sangue, desencadeia uma viremia. Pode atingir o sistema nervoso central, penetrar nos neurônios motores e produzir lesões de vários graus, que causam paralisias. Estas não são obrigatórias na evolução da doença. Existem as formas de poliomielite paralíticas e não paralíticas. Ambas conferem imunidade duradoura (Amato Neto et al., 1968, pp.33-5).

[38] A Comissão Interministerial foi instituída pela portaria MS/MPAS nº 1 de 09.05. 1979 (*Diário Oficial da União*, 15.05). Participaram dela os drs. José Carlos Seixas, secretário nacional de Ações Básicas de Saúde; Akira Homma, da Fundação Oswaldo Cruz; Celso Mário de Araújo Pugliese, diretor da Divisão Nacional de Epidemiologia, Estatística e Informação, da Fundação Serviços de Saúde Pública; Mário Moraes, secretário de Ciência e Tecnologia; João Baptista Risi Junior; Orlando Ribeiro Gonçalves; Antônio Monteiro e Milton Luiz Braga.

[39] Segundo Ciro Quadros, a idéia de realizar a vacinação contra a poliomielite num único dia foi defendida originalmente por Albert Sabin, que não encontrou condições políticas para executar o plano nos Estados Unidos. O primeiro país a realizar campanha naqueles moldes foi Cuba, também o primeiro a erradicar a poliomielite, já no começo da década de 1960 (Quadros, entrevista, 2001).

[40] Houve 42 casos em 1984; 329 em 1985; 612 em 1986; 196 em 1987; 106 em 1988 e 35 em 1989 (Ministério da Saúde, 1986, pp. 2-3).

[41] Faziam parte da comissão presidida por Taylor: Hésio Cordeiro, na época reitor da UFRJ, Felicity Cutts, da Escola de Higiene e Saúde Püblica de Londres, Dean Jaminson, da Universidade da California, Efraín Otero, da Fundação Santa Fé de Bogotá, Julia Walsh, da Escola de Saúde Pública da Universidade de Harvard. O grupo de pesquisa era formado por diversas equipes nacionais, sendo a brasileira composta por Fernando Laender (coord.), Márcio Pantaleão Ghiu, Eduardo Maranhão, Cibeli Verani e Maria Lina Leão Teixeira.

[42] O decreto-lei nº 6.360, de 23.09.1976, regulamentou a vigilância sanitária no que dizia respeito ao controle e registro de drogas, medicamentos e outros produtos farmacêuticos e biológicos. O Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos foi instituído pela lei nº 2.187, de 16.02.1954, incorporando em seguida o controle de alimentos. O LCCDMA foi transferido para a Fiocruz pelo decreto nº 82.801, de 30.08.1978, recomeçando as suas atividades em 1979.

[43] Em 1984, contava 150 funcionários, sendo 6% alocados em funções administrativas e 94% em atividades técnicas (15% com mestrado e 7% com doutorado). No âmbito do Acordo Brasil — Alemanha, foi estabelecida a cooperação entre o Ministério da Cooperação Técnica da Alemanha Ocidental e a Fiocruz para a implantação do Sistema de Controle de Qualidade de Drogas, Medicamentos e Alimentos. Nota ao Senhor Ministro da Saúde de 24.03.1981. Fundo Presidência, caixa 98, maço 03.

[44] Os exames foram realizados pelos laboratórios do Instituto de Saúde Pública do Chile e do Food and Drug Administration/FDA dos EUA, a pedido do Ministério da Saúde, que também constatou falhas no processo de produção da empresa.

[45] Em outubro de 1980, técnicos da CEME, de oito laboratórios produtores e do Ministério da Saúde planejaram o Pró-Imuno, a ser implementado através da CEME e da Fiocruz. (*Jornal de Brasília,* 30.10.1980). Segundo memorando nº 011/SBM/81 (Fundo Presidência, caixa 98, maço 3) do superintendente em exercício de Bio-Manguinhos, Eduardo Walter Leser, ao presidente da Fiocruz, Guilardo Martins Alves, em 16.01.1981, a Finep havia liberado verba para o Pró-Imuno. Na época, Bio-Manguinhos buscava o apoio da Interbras (Petrobras) para obter preços mais competitivos no mercado externo. Com os recursos do Projeto Pró-Imuno seria instalada, no segundo andar do Pavilhão Rocha Lima, a unidade piloto para produção de vacina contra o sarampo; no térreo do Pavilhão Rockefeller, ampliação do setor de envasamento e liofilização; no Pavilhão Henrique Aragão, modernização do laboratório de produção de vacina contra febre amarela.

[46] "O dr. Otávio Oliva informou que do ponto de vista operacional o laboratório de febre amarela não deveria ficar na DPII e sim na DPIII..... O dr. Fonseca enfatizou que o Laboratório de Febre Amarela já encontra-se tão bem estruturado que não causaria problemas à DPII" (Ata da11ª reunião dos coordenadores e chefes de laboratórios e setores de 1986, em 16.10.1986).

[47] Em 1987, enquanto transcorriam, nacionalmente, as discussões sobre a redemocratização do país, a Superintendência de Planejamento apresentou documento para discussão intitulado "Bases e diretrizes para a formulação de um projeto institucional para a Fiocruz" (SUPLAN/Presidência Fiocruz, nov. 1987). Depoimentos por nós recolhidos indicam que, nas décadas de 1980 e 1990, por diversas vezes foram preparados diagnósticos da situação da Fiocruz tendo em mira mudanças nos rumos da instituição. As dificuldades de integração entre as unidades e a falta de definição de prioridades para a organização como um todo dificultam a implementação de mudanças. As parcerias entre unidades, como, por exemplo, Bio-Manguinhos e IOC, são o resultado mais do esforço individual de pesquisadores do que de uma política institucional.

[48] O Conselho Técnico Administrativo foi instituído em 25.08.1987, durante a gestão de Akira Homma, para ser o órgão de assessoramento do diretor de Bio-Manguinhos e tratar de "todos os assuntos ligados direta ou indiretamente à unidade, em especial aos que envolvem atividades de tecnologia, produção e desenvolvimento de imunobiológicos e reativos para diagnóstico" (Resolução n.º 31/DBM/87 de 25.08.1987, Regulamentação interna do Conselho Técnico-Administrativo do Instituto de Tecnlogia em Imunobiológicos de Manguinhos —Bio-Manguinhos, artigo 1).

[49] "Nosso futuro, vocação e ideal". *Carta à comunidade de Bio-Manguinhos*. Correspondência recebida. Bio-Manguinhos, DEPRO II/LAFA, s.d., p. 1.

[50] A unidade tinha problemas nas áreas de administração; aquisições; instalações prediais; equipamentos e recursos humanos. "Consolidado sobre a situação de degradação ambiental e operacional de Bio-Manguinhos, como percebida pelos funcionários". Correspondência recebida. Bio-Manguinhos, DEPRO II/LAFA, s.d., p. 2.

[51] O novo formato institucional deveria garantir àquelas unidades: "adequação de sua estrutura organizacional e agilidade decisória compatível com suas atividades; total autonomia administrativa e financeira com relação à Fiocruz; possibilidade de estabelecer e manter salários adequados ao mercado; possibilidade de contratação de pessoal no regime CLT; aquisição de materiais de consumo, serviços e equipamentos com a agilidade e qualidade indispensáveis à atividade produtiva" "Propostas de Bio-Manguinhos para o II Congresso Interno". Correspondência recebida. Bio-Manguinhos, DEPRO II/LAFA, s.d. p. 1.

[52] "An initiative to strengthen vaccine production and control:1995", apud Gadelha et al., 1997. Em vista dos diagnósticos apresentados e das discussões havidas em Bio-Manguinhos e na Fiocruz, fez-se uma tentativa de obter recursos do BNDES, em 1996, para que a unidade pudesse reerguer-se e concluir as obras da nova planta industrial. O banco pediu um estudo sobre a situação da unidade, que foi realizado por Gadelha e Temporão (1999). Os autores analisaram a situação não apenas de Bio-Manguinhos, como de toda a produção nacional e do Programa de Auto-Suficiência em Imunobiológicos. O projeto apresentado em 08.07.1998 por Marcos de Oliveira, novo diretor de Bio-Manguinhos, acabou sendo recusado pelo BNDE, três meses depois, sob a alegação de que o banco não tinha familiaridade com a área.

[53] Segundo o artigo 7 da seção II, seu diretor é um "profissional de notória e reconhecida capacidade técnica e de gestão" que não precisa pertencer aos quadros da instituição. Sua designação e demissão são propostas pelo Conselho Superior de Administração de Biomanguinhos ao presidente da Fiocruz, que ouve o Conselho Deliberativo. O diretor não tem mandato fixo, ficando sua permanência no cargo condicionada aos resultados obtidos no tocante às metas estabelecidas no Termo Anual de Compromisso de Gestão, firmado entre Bio-Manguinhos e a fundação. (Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos de Manguinhos/Bio-Manguinhos. *Regimento interno,* 06.01.1998, p. 6).

[54] Ofício nº 6/VFA, 01.04.1976. COC/Fundo Presidência, caixa 19, maço 3; "Conferência discute o impacto de doenças virais no desenvolvimento", *Informativo Fiocruz*, ano IV, nº 44, out. 1981.

[55] Antunes, P. C. A.; Severo, O. Pinto e Veríssimo, S. "Report of the Commission for the Evaluation of the *Aedes aegypti* Program in the United States". Washington, D. C., Pan American Health Organization. (mimeografado). Apud Soper, 1977, p. 352. John Duffy (pp. xiii-xiv), o editor das memórias de Soper, não partilha de sua indignação e justifica: "A tradição anglo-saxã de sacralizar o lar, a propriedade privada e os direitos individuais se coaduna mal com a concessão de autoridade total à saúde pública ou a qualquer funcionário do governo. Além disso, tal programa teria sido muito caro e certamente teria provocado a indignação dos ecologistas e outros grupos de pressão".

[56] O cultivo de plantas como as jibóias também se tornou elemento importante de difusão do mosquito nas cidades. A Divisão Nacional de Controle da Febre Amarela da SUCAM, chefiada por Antônio Carlos Rodopiano aplicava dentro das casas o inseticida Abaeté, e nos espaços externos, o Smithion. Detalhes sobre *Aedes aegypti* em Santos em *O Estado de S. Paulo*, 29.02.80; *A Folha de S. Paulo*, 04.03.80 e O *Estado de S. Paulo*, 24.04.81.

[57] *O Estado de S. Paulo* (22.12.81) e *O Globo* (13.07.82). Segundo o ministro da Saúde, as medidas de combate ao mosquito estavam sofrendo uma revisão crítica, tendo sido destinados Cr$ 2,5 bilhões para custear a nova fase da campanha (*Folha de S. Paulo,* 24.12.82). A *Tribuna da Imprensa* (24.04.82) atribuía a organização do programa de vigilância em áreas não infestadas ao diretor regional da SUCAM no estado do Rio, Pelágio Parigô de Souza, que priorizava o ataque às larvas e não aos mosquitos adultos. O jornal criticava o fato de a fiscalização se restringir aos portos e aeroportos, desprezando as rodovias.

[58] *Jornal de Brasília* (13.02.81). Segundo o diretor regional da SUCAM, Pelágio Parigot, o único posto existente no Rio de Janeiro, localizado na Inspetoria de Saúde dos Portos, na praça Quinze atendia cerca de cinqüenta pessoas por dia: 1.479 em novembro, 1.827 em dezembro e 1.417 em janeiro (*O Globo*, 02.02.81).

[59] Cerca de dois milhões de doses de vacina iam ser aplicadas imediatamente nas áreas vulneráveis (*O Globo*, 26.02.82). Cinco mil pessoas tinham procurado espontaneamente a delegacia da SUCAM em Mato Grosso do Sul para serem vacinadas (*O Globo*, 28.02.82). Desde o início do ano, 46.179 pessoas tinham sido imunizadas, sem contar a vacinação na região crítica de Nioaque (idem).

[60] Fiocruz/C. Social, matéria sem identificação, 17.07.82, *Clippings*, v. VI, p.1048.

[61] Na mesma época, o senador Gabriel Hermes Filho (PDS-PA) comunicou o aparecimento de cinco casos de febre amarela num trecho da ferrovia em contrução entre as minas de Carajás e o porto de Itaqui, no litoral maranhense (*A Província do Pará*, 29.07.82). Segundo o deputado Alziro Gomes (PDS), a população do Bico do Papagaio e do extremo norte de Goiás também estava sendo atacada (Fiocruz/C. Social, *Clippings* ,v. V, p.958).

[62] Outro estudo feito em 1970 chegara às mesmas conclusões. Ambos foram patrocinados pelo Bureau Sanitário Pan-Americano e custeados pelo governo norte-americano, que os engavetou. Robert R. Nathan Associates, Inc. *Cost-Benefit aspects of preventing Aedes aegypti-borne diseases in the Western Hemisphere.* A study for the Pan American Health Organization. Washington, D.C., 1970. Arthur D. Little, Inc. *The prevention of diseases transmitted by Aedes aegypti in the Americas*: A cost-benefit study. Report prepared for the Pan American Health Organization, Cambridge, 1972; Pan American Organization. *Proceeedings*. 68th Meeting of the Executuive Committee. Washington, D. C., 1972, p. 30 (Official Document). Os dois estudos são citados por Soper (1977, p. 356).

[63] Primeira Reunião da Comissão Técnica Assessora sobre o Programa de Febre Amarela no Brasil, realizada nos dias 28 e 29 de fevereiro de 1980, 5 p. COC/Fundo Presidência.

[64] Em reunião feita em Washington, em 1981, para debater a modernização da vacina, apresentaram-se evidências prelimanares de que o macaco *Cynomolgus* era ligeiramente menos sensível que o *rhesus* ao teste de neurotropismo, diferença não significativa estatisticamente. Para os testes de viremia e produção de anticorpos, o desempenho era similar. Sugeriu-se que outras espécies do Novo Mundo ainda não estudadas o fossem (PAHO, WHO, 1981, p. 6).

[65] O complexo das leucoses aviárias compreende diversos tipos de paralisias que afetam o organismo das aves. Presentes sobretudo nas galinhas, manifestam variados sintomas e lesões, podendo atingir quase todos os tecidos e as várias partes do corpo dos animais. Em 1908, Ellerman e Bang descobriram que a leucose aviária era causada por um vírus filtrável e incluíram a doença no grupo das viroses oncogênicas. Em 1937, Johnson descreveu o transmissor, o *Dermanyssus gallinae*. No mesmo ano, Durant e Mac Dougle provaram que a doença era transmitida pelo ovo de aves enfermas, tese confirmada por Lee e Wilcke em 1941. Guidow e outros (1940), seguindo uma pista aberta por Blakewon em 1939, afirmaram a possibilidade de transmissão também por contágio, sustentando que a linfomatose era geralmente contraída pelos pintos antes de completarem 12 semanas de vida. Mais tarde, Johnson sugeriu que as vacinações poderiam propagar o vírus. *Enciclopédia de conhecimentos práticos*. 1956, v. 1, pp. 586-98.

[66] As referências citadas por Monath são: Harris, R.J. C; Dougherty, R. M.; Biggs, P. M. et al. "Contaminant viruses in two live virus vaccines", *Journal of Hygiene*, Cambridge, 1966, nº 64, pp. 1-7. Rubin, H; Fanshier, L; Cornelius, A.; Hilaghes, W. F. "Tolerance and immunity in chicken after congenital and contact infection with an avian leukosis virus", *Virology*, 1962, nº 17, pp. 143-56. Piraino, F; Krumbiegel, E. R.; Wisniewski, H. J. "Serologic survey of man for avian leukosis virus infection", *Journal of Immunology*, 1967, nº 98, pp. 702-6. Rickman, A. V.; Alusio, C. G.; Jahnes, W. G.; Tauraso, N. M. "Avian leukosis antibody response in individuals fiven chicken embryo derived vaccines", *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Mededicine*, 1972, nº 139, pp. 235-7. Melnick, J. L. "Latent virus infections in donor tissues and in recipients of vaccines", *Natl Cancer Inst Mongr*, 1968, nº 29, pp. 337-49. Draper, C. C. "A yellow fever vaccine free from avian leukosis viruses", *Journal of Hygiene*, Cambridge, 1967, nº 65, pp. 505-13. Taurase, N. M.; Spector, S. L.; Jahnes, W. G., Shelokov, A. "Yellow fever vaccine: I. Development of a vaccine seed free from contaminanting avian leukosis viruses", *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 1968, nº 127, pp. 116-20.

[67] O Instituto Pasteur de Dacar também conseguira limpar suas sementes do vírus da leucose aviária. O Laboratório de Febre Amarela de Bio-Manguinhos chegou a produzir lotes a partir da semente cedida pela OMS, mas não os utilizou para a produção de vacinas em ovos embrionados. No Simpósio de Belém, em 1980, deliberou-se que, embora fosse desejável a vacina livre de

leucose aviária, o custo disso seria muito elevado. Não havia evidências de que os milhões de doses aplicadas no passado, presumivelmente infectadas com o vírus da leucose aviária, houvessem causado efeitos indesejáveis. Os especialistas presentes ao encontro realizado em Wasghington, em 1981, reconheceram que não era viável livrar todas as vacinas da leucose aviária. Trabalho de T. D. Waters et al., "Yellow fever vaccination, avian leukosis virus and cancer risk in man"(*Science*, 1972, nº 177, pp. 76-7), reforçara a convicção de que o vírus não era cancerígeno para o homem. "As sementes atualmente em uso continuarão a ser usadas" (PAHO, WHO, 1981, p. 6).

[68] Ofício nº 6/VFA, de 01.04 1976. Fundo Presidência, caixa 19, maço 3.

[69] Dr. Digoutte. Relatórios em 03.04.1981 e 24.08.1981. Fundo Presidência, caixa 9, maço 3; caixa 111, maço 8.

[70] Ofício nº 201/82-PR, de 11.05.1982, de Guilardo Alves para o secretário geral do Ministério da Saúde, dr. Mozart de Abreu e Lima. COC/Fundo Presidência, caixa 145, maço 2.

[71]Convênio "Desenvolvimento de Tecnologias em Imunobiológicos: Desenvolvimento Tecnológico das Vacinas Contra Poliomielite e Febre Amarela". COC/Fundo Presidência, caixa 167, maço1.

[72] Em 1982, o ministro Waldir Arcoverde obteve do Conselho de Desenvolvimento Social Cr$ 3,5 bilhões de cruzeiros para sete frentes que considerava prioritárias. Desse total, 1,7 milhão de cruzeiros destinavam-se aos programas de febre amarela, malária e doença de Chagas. Cerca de 350 milhões de cruzeiros chegaram à Fiocruz para custear a reforma das instalações de algumas unidades, principalmente a Escola Nacional de Saúde Pública e o laboratório produtor da vacina antiamarílica. (Fiocruz/C. Social, Jornal da Caixa, 1982, *Clippings*, v. 7, p. 1401). Segundo O *Diário Popular* (São Paulo, 28.06.1982) e a *Gazeta de Notícias* (Rio de Janeiro, 29.06.1982), a verba destinada ao Ministério da Saúde teria sido de quatro bilhões de cruzeiros; a Fiocruz teria recebido 320 ou 355 milhões de cruzeiros.

[73] Vinícius da Fonseca diz que passaram o ano de 1977 com a fabricação da vacina suspensa: "... fizemos um estoque grande. ... Chamei o Fonseca [da Cunha] e todo mundo para fazer uma revisão naquele negócio, aplicar nova tecnologia de ovos embrionados. E aí era um tal de procurar gente que produzisse esse ovo absurdamente caro. Cada ovo custava um dólar, era o preço de quatro vacinas de meningite, de quatro não, de cinco. A vacina comprada na França custava a quinta parte de um ovo!" (4ª entrevista, 03.10.1995). Em fins de 1981, o LAFA já recebia 1.800 ovos S.P.F. por semana, trazidos de Sorocaba por via aérea (*Informativo Fiocruz* , ano IV, nº 44, out. 1981).

[74] Burrus, H. W.; Hargett, M. V. "Yellow fever vaccine inactivation studies", *Public Health Report*, 1947, nº 62, pp. 940-56. Robin, Y.; Saenz, A. C.; Outschoorn, A. S. et al. "Étude de la thermostabilité du vaccin anti-amaril sur des échantillons de huit lots provenant de divers pays", *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, n º 44, pp. 729-37. Apud Monath (1996, pp. 182).

[75] Em artigo publicado nas *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, em 1989, quando o problema já tinha sido corrigido, Ricardo V. Gshak e Hauer Collin, da London School of Tropical Medicine, fizeram severas críticas à vacina de Manguinhos.

[76] World Health Organization*, Weekly Epidemiological Record*, 1987, v. 62, nº 25, pp. 181-8).

[77] Titulações em cultura de células foram realizadas após armazenagem da vacina a 37ºC, em datas sucessivas, até se completarem 32 dias. O grupo recomendou a adoção de uma preparação de referência internacional para ser usada na determinação da potência das vacinas. No ano seguinte, a OMS publicou norma estabelecendo que cada lote de vacina fosse testado para verificar se atendia a esse padrão de estabilidade (World Health Organization. "Requirements for yellow fever vaccine, Addendum 1987". *World Health Technical Reports Series* nº 771, Anexo 9, 1988; pp. 208-9). Segundo documento contemporâneo da OPAS/OMS (fevereiro de 1984, p. 5), existiam ainda dificuldades para determinar a potência de algumas vacinas usando-se cultura de tecidos. As normas da OMS exigiam que a dose humana contivesse pelo menos 1.000 LD_{50} ou título equivalente em PFU. Verificou-se, porém, que com algumas vacinas "a relação entre PFU/ LD_{50} é bastante variável, variando de 1 para 100 com lotes de vacina consecutivos preparados a partir da mesma semente secundária" Assinalava-se a necessidade de se investigar se a potência da vacina estava "ligada ao componente neurotrópico para os camundongos ou à sua infecciosidade, como é determinada pela titulação em cultura de células".

[78] Em entrevista concedida logo em seguida ao Simpósio Internacional sobre Febre Amarela e Dengue realizado na Fiocruz em 1988, Fonseca da Cunha (entrevista em 1988, fita 7) declarou que "o fato mais importante nesse momento é o trabalho que vem sendo desenvolvido pelo dr. Oscar de Souza Lopes ... para a produção da vacina contra a febre amarela ... em cultivo de células vero, que é um velho sonho dos homens de laboratório ... Nós acreditamos que a vacina será um sucesso dentro de algum tempo". No congresso teria sido formado um grupo para preparar o protocolo para teste da vacina em campo, em humanos.

[79] Quando Souza Lopes começou a trabalhar nesse projeto em Bio-Manguinhos, um laboratório na Inglaterra [referia-se ao Wellcome] cultivou o vírus em células vero, como fez Lopes; porém, o produto matou parte dos macacos inoculados. Verificaram que não bastava semear o vírus. Era preciso fazer uma 'clonagem', obter uma colônia que mantivesse as mesmas características da cepa original, sem neurovirulência ou viscerotomismo (Fonseca da Cunha, 14ª entrevista, 21.10.88). O projeto dos ingleses falhou.

[80] Souza Lopes testou três meios diferentes: M199, Dulbecco e soro bovino. Obteve o melhor rendimento com o Dulbecco, mas escolheu o M199, por ser mais fácil de adquirir. A concentração de células por ml foi similar às concentrações obtidas com soro fetal bovino.

[81] Vacina contra a febre amarela de baixa virulência, lote semente secundário WHO 213/77/Br.-1B/86, e vacina de controle de alta neurovirulência (lote 102/84).

[82] Lopes e Marcheski tinham demonstrado: "ambos os sistemas de cultivo produzem vírus de tamanho de placa heterogêneo, aparentemente ambos têm as mesmas características em termos de temperatura de fim de incubação (*shut-off temperature*) e inativação térmica, e os escores relativos à neurovirulência em macacos eram iguais" (Halstead, 1988, p. 237).

[83] Segundo Monath (1991, pp. 34-5), que publicou com eles, em 1983, "Monoclonal antibodies distinguish wild and vaccine strains of yellow fever virus by neutralization, hemagglutination, inhibition and immmune precipitation of the virus envelope protein" (*Virology*, nº 125, pp. 8-17), Schlesinger e Brandiss "também demonstraram que uma glicoproteína não estrutural (NS1) induzia uma reação imune, conceito que subjaz às linhas atuais de pesquisa que visam desenvolver vacinas contra flavivírus".

[84] Miller, B. R.; Monath, T. P.; Tabachnick, W. J.; Ezike, V. I. "Epidemic yellow fever caused by an incompetent mosquito vector", *Tropical Medicine and Parasitology*, 1989, nº 40, pp. 396-9.

[85] No Arquivo do LAFA encontram-se sete fichários e dois volumes avulsos que contêm variada documentação relativa ao acordo de cooperação Nigéria/Fiocruz: currículos dos participantes do projeto e seus relatórios de treinamento (1988-94); memorandos, telex, atas, correspondência em geral (1987-1993); relação de equipamentos; correspondência anual (1987-91 e 1992-94); relatórios de viagem etc. Há trabalhos do dr. Nasidi: "Modernization and expansion of the Yellow Fever Vaccine Laboratory, Federal Vaccine Production Laboratory, Yaba, Lagos, Nigéria"; "Urban Yellow Fever Epidemic im Western Nigeria, 1987"; Relatório sobre Projeto Febre Amarela Nigéria, de julho de 1991 a janeiro de 1992. Encontram-se ainda nos fichários relatórios da Comissão Mista Brasil — Nigéria; do IDRC, de consultores técnicos e "Demanda de Vacina para Nigéria: exportação de Bio-Manguinhos (1972-1986, 1987, 1988)".

[86] A mensagem de Arcoverde à 28ª reunião do Conselho Diretor da OPAS é comentada em *O Estado de São Paulo* (22.09.1981). Ver declarações de Pedro Luiz Tauil, diretor do Departamento de Erradicação e Controle de Epidemias do Ministério da Saúde, sobre a posição norte-americana em *O Globo* (13.07.1982). A OMS estaria disposta a patrocinar uma campanha de erradicação do mosquito através de inseticidas, do Canadá ao Uruguai (*Jornal de Brasília*, 29.11.1980). Em 1981, o conselho do Ministério determinou que um grupo de estudo sobre febre amarela e dengue propusesse condutas de ação regional à XXI Conferência Sanitária Pan-Americana, em maio de 1982 (*Correio Brasiliense*, 18.10.1981). Esperava-se que a campanha intercontinental contra o *Aedes Aegypti* começasse em junho de 1982 (*O Estado de S. Paulo*, 22.12.81).

[87] No acordo com o Paraguai, as doenças contempladas eram febre amarela, doença de Chagas, esquistossomose e malária. No acordo com os venezuelanos, figuravam, também, a oncocerose, hanseníase, leishmaniose, tuberculose, hepatite e doenças venéreas (*O Estado de São. Paulo,* 14.08.1982).

[88] Os recursos anuais da OPAS eram da ordem de 120 milhões de dólares. Metade era fornecida pela OMS, a outra metade eram doações de países membros. Os Estados Unidos vinham em primeiro lugar, com 30 milhões de dólares, e o Brasil, em segundo, com 3,18 milhões de dólares. Quatro e meio milhões de dólares seriam destinados aos programas de controle de doenças no Brasil (*O Globo*, 29.09.1982).

[89] *O Globo* (14.05.85). Esse número pode estar superestimado. Em 21 de agosto, o superintendente da SUCAM, José Fiúza declarou que naquele ano tinham sido confirmados 44 casos de febre amarela, sendo 31 fatais (aumento de 733% em relação a 1983). Atribuía o crescimento da incidência da doença nos últimos dez anos à falta de vacinação nas áreas de difícil acesso *O Globo,* 21.08.1984.

[90] Os bairros mais atingidos foram Penha, Nova Holanda, Campo Grande, Santa Teresa, e os municípios de São João de Meriti, Duque de Caxias e Niterói. Em maio de 1986, investigadores do Instituto Evandro Chagas que estiveram em Niterói para coletar materiais de estudo voltaram para Belém preocupados com o pânico dos habitantes da então capital fluminense. Para acalmar os niteroienses, o entomologista Nicolas Degalier e a virologista Amélia Travassos explicaram que eram remotas as possibilidades de ocorrerem casos de dengue hemorrágico e febre amarela ("Medo em Niterói assusta técnicos", *Jornal do Brasil*, 15.05.86).

[91] Os produtos químicos utilizados eram o Sumithion (inseticida) e Abate (larvicida), segundo *O Globo*, de 23.05.84. O secretário estadual de Saúde, Eduardo Costa, declarou, durante a abertura do I Encontro de Mulheres de Prefeitos, que, apesar da reinfestação de todo o estado do Rio de Janeiro pelo mosquito transmissor da febre amarela, não havia risco de surto ou epidemia da doença (*O Globo*, 24.05.1984).

[92] "Sua distribuição, no Brasil, ainda é associada à presença do homem, utilizando como o *Ae. aegypti*, os criadouros propiciados pela atividade humana. Contudo, é um mosquito que se espalha com facilidade no ambiente rural, semi-silvestre e silvestre ... É comumente encontrado, por isso, nas áreas onde a população humana é escassa, nas bocas de matas e plantações, onde o *Ae. aegypti* é ausente ou muito raro. ... populações de *Ae. albopictus* existentes no Brasil demonstraram, experimentalmente, suscetibilidade e capacidade de veicular horizontalmente os quatro sorotipos do vírus da dengue e de transmitir verticalmente (transovarianamente) os sorotipos 1 e 4 ... As mesmas populações não foram transmissoras eficientes do vírus da febre amarela, embora capazes de infectar-se com esse microrganismo, experimentalmente" (Consoli e Oliveira, 1994, pp. 118-9).

[93] Os índices por ano são: 86,6% em 1996; 100% em 1997; 38,2% em 1998; 36,8% em 1999 e 45,8% em 2000. Até março de 2001, tinham sido registrados 22 casos em Minas Gerais, sendo que 50% resultaram em mortes (*Folha de S. Paulo*, 02.03.2001).

[94] Jatene chefiou a pasta por período igualmente curto durante o governo de Fernando Collor de Melo (1990-1992). Em janeiro de 1992, o ministro da Saúde, Alceni Guerra, tornou-se alvo de denúncias na imprensa por omissão, diante do surto de cólera que invadira a Amazônia e se espalhara pelo Nordeste. Foi também acusado de corrupção na compra de materiais para o programa de agentes comunitário de saúde. Foi substituído, interinamente, por

José Goldenberg, então secretário de Ciência e Tecnologia, até a posse de Jatene, em fevereiro de 1992. Este permaneceu no cargo só até outubro, quando o vice-presidente Itamar Franco assumiu, interinamente, a presidência em razão do afastamento de Collor, para que o Senado pudesse julgar o pedido de *impeachment*. Em janeiro de 1995, Jatene foi convidado pelo presidente eleito e recém-empossado Fernando Henrique Cardoso para chefiar outra vez o ministério. Exonerou-se em 6 de novembro, depois de abrir conflitos em várias frentes, inclusive com as instituições que fraudavam o SUS (Fundação Getúlio Vargas, 1984).

[95] Alguns destes problemas foram apresentados pelo dr. Edmar Cabral (FUNASA/MS), em "Controle de vetores: o *Aedes aegypti*", no seminário Perspectivas Tecnológicas em Saúde: os Desafios da Leishmaniose e da Febre Amarela, promovido por Bio-Manguinhos em comemoração aos seus 25 anos, em 10-11 de maio de 2001, no Rio de Janeiro.

[96] Integravam a comissão o dr. Jarbas Barbosa da Silva Júnior, diretor do Centro Nacional de Epidemiologia/FUNASA; dr. Expedito Luna, coordenador de Vigilância Epidemiológica/FUNASA; dra. Maria de Lourdes S. Maia, coordenadora do Programa Nacional de Imunizações; dr. Thomas P. Monath, do Laboratório Ora Vax; dr. Marty Cetron, do CDC; drs. Francisco Pinheiro, Otávio P. de Oliva, Bernardus Ganter e Angel Valencia, da Organização Pan-Americana de Saúde; dr. Ricardo Galler, do Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz; dr. Pedro Fernando da Costa Vasconcelos e dra. Vera Lúcia R. S. Barros, ambos do Instituto Evandro Chagas; dra. Cristina Laval, da Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia; drs. Luís Jacinto da Silva, Gabriel Oselka e José Cássio de Moraes, da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo; dra. Luísa Terezinha de Souza, do Instituto Adolfo Lutz; dras. Rosely Cerqueira da Oliveira e Zouraide G. Antunes Costa, da Coordenação de Vigilância Epidemiológica/ CENEPI; dr. Emanuel de Carvalho Martins, da COLAB/CENEPI; dr. Ademir de Lima e Silva, da COPNI/CENEPI e dra. Maria da Luz Leal, de Bio-Manguinhos/Fiocruz (FUNASA, maio de 2000).

[97] Camundongos especiais, quando sensibilizados pelo antígeno, produzem na cavidade abdominal fluido rico em anticorpos monoclonais, neste caso específicos para febre amarela.

[98] Tal resultado é inesperado, uma vez que o vírus 17DD é tipicamente neurovirulento para camundongos de todas as idades, quando inoculados por via intracraniana.

[99] O seqüenciamento do genoma dos vírus ficou sob a responsabilidade direta dos drs. Galler e Pugachev.

[100] Ainda assim, os autores recomendaram que o vírus recuperado do caso de Americana fosse "caracterizado fenotipicamente" em infecções experimentais em *rhesus*. Embora considerassem improvável que a alteração pudesse explicar os eventos adversos "neste caso em particular, representa a única alteração no genótipo viral que pode ser considerada suspeita".

[101] "Assessment of acceptability in principle of yellow fever vaccine by Biomanguinhos, Fiocruz, for supply to UN agencies, 24-27 August, 1999". Draft. Report of Mission by Chung Keel Lee, Jackie Fornier Caruana and Nora Dellepiane. Paho representatives: Otavio Oliva and Dario Pinto Miranda. "Maria da Conceição F. Soares e N. Phanebecker Goulart, inspetoras da Agência Nacional de Vigilância Sanitária acompanharam a equipe durante toda a visita".

[102] As vacinas MMR, por exemplo. O Butantã está tentando licenciar uma vacina contra a raiva produzida em células vero que inclui albumina humana. A SmithKline está em vias de registrar uma vacina MMR sem a substância. A posição da vigilância sanitária brasileira tem sido a de mantê-la nas vacinas já licenciadas, proibindo-as nas novas vacinas.

[103] Bhamarapravati, N.; Yoksan, S. "Live attenuated tetravalent dengue vaccine", *Vaccine*, 2000, 18, pp. 44-7. Citado por Bonaldo, Caufour, Freire e Galler (2000).

[104] O dr. Francisco Pinheiro discutiu a questão no seminário "Perspectivas tecnológicas em saúde: os desafios da leishmaniose e da febre amarela", promovido por Bio-Manguinhos em comemoração a seus 25 anos, em 10-11 de maio de 2001, no Rio de Janeiro.

[105] Monath, T. P.; Kinney, R. M.; Schlesinger, J. J.; Brandiss, M. W.; Bres, P. "Ontogeny of yellow fever 17D vaccine: RNA oligonucleotide fingerprint and monoclonal antibody analyses of vaccines produced world-wide". *Journal of General Virology*, 1983, 64, pp. 627-37. Apud Monath (1996, pp. 176, 182).

[106] Estes trabalhos foram revisto por Monath, T. P. e Heinz, F. X., "Flaviviruses", in Fields, B. e Knipe, D. (eds.) Virology, 3. ed., Raven Press, 1995. Referência dada por Monath (1996, pp. 177, 182).

[107] Rey, F. A.; Henz, F. X.; Mandl, C.; Kunz, C.; Harrison, S. C. "The envelope glycoprotein from the tick-borne encephalitis virus at 2 A resolution", *Nature*, 1995, 375, pp. 291-8. Citado por Monath (1996, pp. 177-8).

[108] A aplicação da tecnologia de clonagem infecciosa poderá reduzir a neurovirulência da vacina 17D, seja reduzindo-se o potencial de seleção de populações virais heterogêneas no hospedeiro vacinado, seja identificando-se e alterando-se os determinantes específicos de neurovirulência. A vacina aperfeiçoada poderá ser utilizada para proteger crianças com menos de seis meses, o que não se admite com a vacina atual, devido ao risco de encefalite (Monath, 1996, pp. 178-9).

Em busca de um tempo perdido: fontes visuais para a história da vacina contra a febre amarela

Aline Lopes de Lacerda
Pesquisadora da Casa de Oswaldo Cruz/ FIOCRUZ. Mestre em Comunicação

Fontes históricas, instrumentos indispensáveis ao ofício do historiador, que é reconstruir processos ou histórias vividas. A reconstrução é apresentada por uma narrativa que foi elaborada a partir de inúmeros fragmentos coletados ao longo da pesquisa, dispersos no tempo e espaço, sem organicidade aparente. Vão sendo costurados segundo as linhas que emergem da subjetividade dos autores, durante a criativa ebulição de seus pensamentos. Planos, preconceitos, intuições e valores confirmam-se, modificam-se ou desabam à medida que os autores pensam e repensam os significativos prismáticos que aqueles fragmentos objetivamente possuem, como testemunhas e provas de um tempo vivido, e a significação que finalmente ganharão ao encerrar-se a escrita da "história".

Ela está pronta para ser lida e vista, e tanto mais fluente será a leitura e visão quanto mais hábil tiver sido o historiador/narrador em seu ofício de entender, interpretar e articular os testemunhos do passado e, sobretudo, na orquestração do todo que se quer comunicar. Nesse epílogo, vamos comentar algumas características que nos pareceram marcantes das fontes visuais sobre a história de que trata este livro, "garimpadas" em arquivos, bibliotecas, museus e instituições diversas.

Uma primeira constatação: a história da vacina da febre amarela conta com muitas imagens. Não apenas as que conseguimos aglutinar como resultado de pesquisas em instituições cujos acervos possuíam algumas conexões temáticas com o objeto da pesquisa, mas, sobretudo, as imagens provenientes do arquivo produzido e acumulado pelas instituições que estiveram à frente de todo o processo que culminou com o aparecimento de uma vacina eficaz contra a doença, a Fundação Rockefeller e o Serviço Nacional de Febre Amarela. Juntos, esses organismos produziram fotografias sobre praticamente todas as atividades relacionadas aos estudos e à profilaxia da febre amarela. Essas imagens foram sistematicamente colecionadas, isto é, reunidas num conjunto orgânico, fichadas e referenciadas desde sua origem. Não é comum encontrar arquivos que já se apresentam "organizados" ao chegar à instituição que será responsável por sua guarda. Geralmente, recebem conjuntos documentais aglutinados de maneira caótica ou encerrando ordenamentos possíveis de serem recuperados a partir de divisões temáticas que, via de regra, precisam ser refeitas durante a organização arquivística. No arquivo fotográfico do Serviço da Febre Amarela da Fundação Rockefeller, atualmente sob a guarda do Departamento de Arquivo e Documentação da Casa de Oswaldo Cruz, cada imagem está colada em uma ficha catalográfica que contém dados sobre o assunto, o local, a data em que a imagem foi produzida ou recebida no arquivo, a numeração atribuída originalmente, o nome do fotógrafo e/ou do encaminhador da imagem para arquivamento. A memória visual da vacina nos anos 1930 e 1940 pode ser reconstruída em grande parte por meio desse conjunto documental. É tão eloqüente a relação orgânica com as atividades desenvolvidas e com as instituições que as desenvolviam que podem servir ao estudo das próprias, sobretudo se refletirmos sobre as funções reservadas a esses registros visuais produzidos durante os trabalhos médico-científicos, e seu papel na produção do conhecimento que se buscava atingir.

A documentação está ligada simbioticamente à Fundação Rockefeller e quando esta se retira da área de saúde pública brasileira nos anos 1940, transferindo a responsabilidade pelos trabalhos sanitários ao Serviço Nacional de Febre Amarela, e pelo laboratório de produção da vacina ao Instituto Oswaldo Cruz, o arquivo pára de crescer, ocasionando acentuada descontinuidade na acumulação de arquivos de imagens. Não estamos afirmando que não foram produzidas mais imagens. Isso certamente ocorreu, mas não se repetiu a acumulação e preservação de conjunto tão coeso. O arquivo da Fundação Rockefeller resultante de sua atuação no

Brasil conta com cerca de 15 mil imagens em sua maioria relativas ao combate e às pesquisas sobre febre amarela no período 1930 a fins dos anos 1940. A partir de 1950 percebemos outras configurações em termos de fontes visuais para a história da vacina. Serão esses diferentes cenários os motivos de nossos comentários.

A Fundação Rockefeller e os registros de atividades médico-científicas: tempo de acumulação

A Fundação Rockefeller já mantinha uma prática de colecionar imagens sobre o Brasil desde meados da década de 1910 e durante os anos 1920, quando enviou as primeiras comissões para levantar a situação médico-sanitária do país e firmou os primeiros convênios com estados e municípios para o combate a doenças endêmicas como ancilostomíase e malária. Prova disso são os abundantes registros que formam a coleção fotográfica sobre o Brasil em depósito nos arquivos daquela fundação, nos Estados Unidos. Contudo, a natureza daquelas imagens e, sobretudo, a forma de sua acumulação diferem do arquivo que viria a ser formado a partir da inserção mais efetiva da Rockefeller na política de saúde brasileira, após 1930. No início, as fotografias eram colhidas por integrantes das comissões em visita ao país e enviadas ao escritório central em Nova York, ou eram o resultado de doações de organismos governamentais brasileiros que tinham contato com a fundação ou que foram objeto de sua avaliação.

Do ponto de vista de seu conteúdo temático, esses registros dizem respeito às condições médico-sanitárias de diferentes regiões brasileiras, condições relacionadas à vida privada — as diversas formas pelas quais se fazia o abastecimento de água e a retirada de esgotos nas moradias, por exemplo — ou ao poder público, como as extensas reportagens fotográficas sobre instituições de saúde e assistência ou sobre os primórdios do serviço de combate ao mosquito da febre amarela.

Ao que tudo indica, os registros colecionados nos Estados Unidos também serviram aos chamados *surveys*, relatórios produzidos pelo *staff* da Rockefeller com o objetivo de apresentar um quadro detalhado de cada região em estudo, tendo em vista a intervenção futura da instituição ou já em decorrência dos acordos de cooperação técnica firmados na década de 1920. Os serviços implementados pela Rockefeller em estados e municípios brasileiros começavam com cuidadoso levantamento epidemiológico e econômico, com a finalidade de avaliar a gravidade dos problemas locais e a escolha dos métodos mais indicados às suas condições. Após essa etapa, tinha-se a campanha de controle propriamente dita, com a execução de tarefas como drenagem do solo (para o caso de áreas endêmicas de malária, por exemplo). A etapa de manutenção dos resultados adquiridos era de responsabilidade das autoridades locais. As pesquisas eram enviadas a essas autoridades e ao escritório central norte-americano, que as arquivava. Vários *surveys* podem ser hoje recuperados e freqüentemente vêm recheados de imagens fotográficas que documentam a região e, em menor medida, a população e seus costumes, todas relacionadas ao cenário médico-sanitário e às doenças endêmicas da região. Lado a lado com o texto escrito, eram freqüentemente referidas neste, quando a narrativa era interrompida para que o leitor comprovasse na imagem a veracidade da avaliação apresentada no documento.

As fotos eram também encaminhadas por meio de correspondências entre os médicos da Rockefeller, nas quais trocavam impressões sobre o país e suas condições na área da saúde pública e saneamento. Vale notar que as cartas, em paralelo aos relatórios e *surveys*, eram um meio comum de o *staff* "prestar contas" mais informalmente ao escritório central de suas atividades no Brasil.

Nessa primeira fase de acumulação da documentação sobre essas atividades, em que pese à dinâmica de encaminhamento dos registros pelas missões em campo ao controle central em Nova York, observa-se uma forma mais aleatória de acumulação, revelada por maior pulverização de temas, e embora apresentem um tipo de sistematização de guarda — fotos coladas em papel cartão com número de referência e nome do médico responsável por sua produção ou encaminhamento — essa característica não é extensiva a todo o conjunto.

A partir de 1930, por meio de acordos com o governo brasileiro e de decretos governamentais, a fundação passa a atuar como agência "associada" a uma instituição nacional, o Serviço de Febre Amarela, na qualidade de dirigente dos estudos, do combate e da prevenção dessa doença e, no final dos anos 30, também da campanha contra o *Anopheles gambiae*, vetor da malária no Nordeste do Brasil. Quando se estabelece de forma mais efetiva na área de saúde, com poderes executivos para realizar plenamente a lógica operacional do modelo campanhista, se inicia a formação do arquivo de imagens.

Nas duas décadas seguintes, os trabalhos se concentraram, por um lado, nas regiões propícias ao aparecimento da doença; por outro, no interior dos laboratórios — o primeiro ainda em Salvador

e, depois de curtas passagens por instituições cariocas, como o hospital Gaffré e Guinle, no laboratório construído em 1937 no campus de Manguinhos para sediar os estudos sobre febre amarela e a vacina contra a doença. A diferenciação campo/laboratório produziu nítida clivagem na documentação iconográfica, mas é importante observar que, nos assuntos fotografados, esses universos se interpenetram, pois muitas pesquisas em campo guardam estreita relação com questões suscitadas pela produção da vacina em laboratório, como os testes de proteção, as sangrias, a vacinação e as investigações pós-vacinais. As imagens ambientadas no campo ou em laboratório retratam o grande empreendimento organizado pela Fundação Rockefeller, que incluía o diagnóstico da febre amarela, o mapeamento de sua distribuição no território brasileiro, a pesquisa e detecção de vetores e hospedeiros, o estudo dos ciclos e da lógica dos surtos epidêmicos e dos períodos de calmaria da febre amarela.

Um marco nesses estudos foi o reconhecimento da existência de sua modalidade silvestre no início dos anos 30. A relação entre as moradias rurais e as florestas que as circundavam passou a ser cuidadosamente observada e deu origem a numerosos registros fotográficos, que revelam o acompanhamento sistemático dos locais com incidência de febre amarela silvestre ou apenas com suspeita, inventariando-se a situação das matas, campos, água, densidade populacional, entre outros aspectos. Esses estudos deram origem a ampla documentação iconográfica sobre a ecologia de várias regiões, com tipos de fotos que se detêm nas paisagens amplas, sem figuras humanas, com ênfase nos aspectos de vegetação e acidentes geográficos. Imagens de habitações se conectavam a outros serviços, como o de viscerotomia, como se pudessem auxiliar o levantamento da história do paciente. Cada amostra de fígado enviada para exames dava origem a um relatório epidemiológico, que provavelmente trazia imagens sobre as condições de vida do indivíduo suspeito de ser portador da enfermidade. Na série de fotos colhidas no estado da Bahia, por exemplo, a imagem de uma habitação rural vem acompanhada da seguinte observação: “Palhoça onde residia a menor Cleonice, cuja amostra de fígado foi tida por algum tempo como suspeita para febre amarela”. Ou então na foto tirada na cidade de Mecejana, Ceará: “Frente da casa de Pedro, vendo-se o seu mano Assis montado num jumento equipado para o carregamento de mandioca. Relatório epidemiológico de Pedro Celestino da Silva, 1937”. A relação legenda e imagem, nesse arquivo, segue um padrão bem definido, tendo a primeira a função de amarrar o sentido do que quer mostrar o olhar do cientista-médico/fotógrafo. Outro padrão encontrado diz respeito às tomadas das imagens, que são quase sempre frontais, panorâmicas, com pouquíssimos *closes*, desprezando o detalhe, em acentuado contraste, como veremos, com o tipo de descrição fotográfica produzida no ambiente de laboratório.

Os estudos epidemiológicos compreendiam a captura e sangria de diversos vertebrados e insetos em florestas, para se fazerem exames que determinassem a presença do vírus naqueles possíveis hospedeiros ou transmissores da doença. Várias espécies de animais, especialmente macacos, eram capturadas por armadilhas confeccionadas pelos próprios funcionários da Rockefeller, e esse processo, da confecção à instalação das arapucas, bem como o momento da captura do animal eram documentados fotograficamente. A exploração visual dos procedimentos prosseguia durante os trabalhos realizados nos laboratórios improvisados no campo.

Em menor quantidade são as imagens de doentes e de familiares de doentes que chegaram a óbito. Revelam apenas seus rostos, com poses quase sempre estáticas em frente às casas. É interessante notar que, no arquivo de imagens que restou, a doença propriamente dita jamais é apresentada em suas manifestações agudas: as imagens de doentes são residuais, e dizem respeito principalmente a casos que evoluíram para a cura. Os óbitos são mencionados a partir das fotos de familiares de luto. A doença está presente em todo o arquivo, mas do ponto de vista das técnicas de combate, prevenção, imunização, numa pluralidade de ações que remetem à idéia de controle, sem a preocupação de documentar quer o padecimento dos indivíduos quer os aspectos clínicos de seu mal.

As imagens provenientes das atividades de laboratório, por sua vez, mostram todas as etapas da produção da vacina e a sucessão de técnicas e equipamentos que foram testados durante o período de consolidação da nova tecnologia. Os manuais localizados no laboratório de produção da vacina de febre amarela de Bio-Manguinhos apresentam grande número de imagens que retratam, passo a passo, as técnicas empregadas e, de forma bastante sistemática, as sucessivas revisões das técnicas em uso. Ao contrário dos registros obtidos no campo, a tomada de vista das imagens no laboratório assume posição perscrutadora, buscando diferentes ângulos e planos, dos mais específicos aos mais abrangentes, para dar uma visão documental e ostensivamente pedagógica.

Não são somente fotografias que fazem parte dos trabalhos científicos da época. É importante mencionar a presença de significativo conjunto de imagens como mapas, gráficos, tabelas e desenhos. Esse grupo de imagens, arquivado em suporte fotográfico, está presente em relatórios e manuais de procedimentos laboratoriais para a fabricação da vacina e figura, com grande constância, nos artigos científicos publicados pelos membros do *staff* na época, nos quais, ao lado de fotos, participava igualmente do texto científico ali publicado. A presença dessa pluralidade de representações visuais nos textos científicos possibilita pensar que os documentos, além de resultantes das práticas e pensamentos puramente institucionais/ organizacionais, podem também refletir as formas de comunicação do conhecimento científico utilizadas no período.

Assim, todo um aparato técnico-administrativo foi montado para dar conta das tarefas cotidianas de produção e processamento desses insumos iconográficos imprescindíveis às práticas editoriais e discursivas próprias ao campo científico. Para se ter idéia da relevância que tinham os "serviços auxiliares", como fotografia, cartografia, microfilmagem, desenho etc., basta olhar o projeto do pavilhão construído em Manguinhos. Dois pavimentos eram reservados às atividades administrativas, técnicas e científicas — a produção da vacina, o laboratório de viscerotomia, os biotérios, os laboratórios usados pelos zoólogos e epidemiologistas que estudavam a febre amarela — e todo o primeiro pavimento era destinado aos estúdios e equipamentos de fotografia e microfilmagem e aos serviços de cartografia e de desenho científico. Depoimentos de ex-servidores da Rockefeller, como o dr. Fonseca da Cunha, confirmam a importância que tinham esses serviços auxiliares e a "parte burocrática" que assegurava a circulação e arquivamento de relatórios, cartas, diários etc. Outro funcionário relaciona a cartografia à reputação de eficiência disciplinar e organizacional da Rockefeller. "O Serviço de Febre Amarela treinava quem fizesse cartografia. A seção de cartografia era a base da organização do serviço. Porque não é possível manter um serviço de foco em qualquer cidade, se não tiver planta atualizada daquela cidade. Por que planta atualizada? Para saber o roteiro dos guardas, onde podiam ser encontrados ... só podia haver disciplina e organização com essa seção de cartografia funcionando com toda a eficiência".

A lógica operacional responsável por essa reputação de eficiência foi desenhada para as ações mais abrangentes da campanha contra a febre amarela e, em seguida, a malária no Nordeste e para as pequenas rotinas cristalizadas no cotidiano. A esse respeito, temos numerosos documentos arquivados, mas as coleções científicas formadas com o mesmo zelo, como a histopatológica, do laboratório de viscerotomia, ou a de aves e insetos, resultantes das pesquisas epidemiológicas, não foram preservadas tão bem quanto as fontes iconográficas e textuais.

A importância da tarefa de descrição para as atividades da Fundação Rockefeller merece um breve comentário, já que parece ser ela uma das chaves para o entendimento do papel dos registros visuais na dinâmica dos trabalhos. Um aspecto marcante do cotidiano institucional eram os diversos registros de caráter compulsório que tinham de produzir os técnicos, pesquisadores e funcionários que atuavam nos laboratórios ou em campo. Assim, uma notável massa de reportagens, em forma de diários, relatórios, cartas etc., era constantemente elaborada e posta em circulação, internamente, propiciando a troca de informações e experiências entre pares ou entre diferentes níveis hierárquicos, cuidando os superiores de avaliar, depurar, condensar ou completar o que vinha sendo relatado pelo pessoal situado na base da pirâmide. Esse hábito peculiar à instituição norte-americana possibilitava o rígido controle dos conhecimentos gerados e das rotinas executadas. A obrigação de descrever estava implícita nas dezenas de formulários, relatórios e outros registros preenchidos no cumprimento de tarefas diárias, como no serviço de combate ao *Aedes aegypti*, onde tudo era anotado, desde o número de casas visitadas, os focos encontrados, até a apresentação, o vestuário e o estado dos equipamentos dos guardas encarregados do serviço. A atividade de descrição se fazia presente também em momentos menos objetivos do trabalho, quando a opinião de um médico sobre um ambiente ou paisagem em estudo tinha um valor utilitário para as pesquisas. Nas andanças pelos estados, as equipes eram obrigadas a registrar nos diários, no máximo a cada 15 dias, não só as atividades, como os ambientes por onde circulavam. Relatórios semanais também eram remetidos para o "controle perfeito" das atividades em andamento em todo o país. Segundo o dr. Fausto Magalhães da Silveira, "todo médico do serviço era obrigado a fazer diário. Nesse diário, contava sua vida no serviço durante a semana. Sábado, datilografava aquele negócio. Mandava para o escritório, para a chefia imediata. Esta, depois de ler e anotar, mandava os diários para a direção geral [no Rio de Janeiro]. Todos os médicos tinham de escrever diários, não só os que estavam em campo, mas também os chefes de regiões, de estados, todos tinham a mesma tarefa".

Segundo Fonseca da Cunha, essa forma de atuação "fez escola". Vários brasileiros que atingiram *status* de chefes na Fundação Rockefeller ocupariam cargos de chefia em serviços do governo brasileiro ou de outros países, e procurariam reproduzir as normas e a disciplina de trabalho que haviam adquirido dos norte-americanos. Se a "tradição" vingou nos novos ambientes institucionais é questão das mais interessantes para ser explorada em outro projeto de pesquisa.

Os registros visuais sobre a vacina na era pós-Rockefeller: tempo de dispersão

A pesquisa de imagens sobre o período mais recente da história da vacina contra a febre amarela teve de ser orientada para outras fontes e arquivos. Tentar entender a diferença de densidade da documentação sobre um mesmo tema em épocas distintas nos leva à discussão de alguns pontos que podem ter contribuído para o quadro atual.

A retirada da Fundação Rockefeller da saúde pública brasileira e a incorporação do laboratório de produção da vacina antiamarílica ao Instituto Oswaldo Cruz coincide com um período de estabilização dos procedimentos de fabricação da vacina. Em que pese às modificações posteriores, pode-se dizer que a base técnica continuou essencialmente a mesma durante muitos anos. A cristalização de uma rotina pode ter sido em parte responsável pela falta de interesse em manter como vinha sendo feita a produção de imagens. O mesmo se pode dizer dos trabalhos em campo, depois que se erradicou o *Aedes aegypti* no território nacional, supondo-se que a vacina daria conta da febre amarela silvestre. Há que se considerar, sobretudo, a mudança das instituições e, com elas, das lógicas que regiam as dinâmicas de produção e arquivamento de fontes textuais e iconográficas.

A documentação produzida em anos mais recentes encontrava-se numa sala no interior do laboratório e era constituída quase exclusivamente por documentos escritos e datilografados, fichas e publicações diversas. Registros visuais foram encontrados em reduzidíssima quantidade. Um funcionário guardara algumas fotografias avulsas com aspectos da produção da vacina na década de 1960 e um álbum dos anos de 1980, com registro de todo o processo. Houve, portanto, produção de imagens fotográficas no período posterior a 1950, mas não sabemos se, por vicissitudes diversas, as imagens se perderam ou se foram produzidas de forma assistemática e sem a mesma preocupação de manutenção do conjunto originário da fase Rockefeller. O laboratório de vacina da febre amarela de Bio-Manguinhos não possui arquivo fotográfico.

Um marco importante foi a reestruturação ocorrida na década de 1970, que deu origem à Fundação Oswaldo Cruz. Na gestão de Vinícius Fonseca, ao mesmo tempo que novas áreas de investigação científica eram criadas, departamentos eram extintos e grupos de pesquisa dispersos, e nesse contexto coleções científicas e conjuntos documentais acumulados durante anos foram irresponsavelmente descartados ou desmembrados, por se julgar que não possuíam mais utilidade ou relevância cognitiva. O destino desses materiais variou entre simples destruição e abandono em galpões ou garagens totalmente inadequados, como foi o caso da coleção de peças anatomopatológicas da febre amarela. Os registros das atividades médico-científicas da instituição voltaram a ser objeto de interesse nos anos de 1980, tomando-se algumas medidas para recuperar coleções e documentos quase mumificados pelo acúmulo de poeira, goteiras e umidade.

Hoje, praticamente todas as unidades da Fiocruz possuem setores responsáveis pela produção de imagens ou terceirizam essa atividade. A ausência de iniciativas de processamento e arquivamento das imagens produzidas nas diversas seções e departamentos torna muito mais pulverizado e rarefeito o cenário documental. Embora arquivos de imagens provenientes das atividades de pesquisa estejam sendo criados em departamentos como o de virologia e o de patologia do Instituto Oswaldo Cruz, para citar só alguns, não há ainda uma política institucional visando a tornar essas fontes acessíveis a um público mais amplo, com cruzamento das informações de cada universo documental. Quando isso se tornar realidade, talvez tenhamos aí um dos maiores acervos visuais sobre as ciências da vida e da saúde pública do Brasil, que poderá servir a outras histórias tão importantes quanto a da febre amarela e sua vacina.

---

[1] Rockefeller Arquive Center, Photograph Collections, Fundo The Rockefeller Foundation, Box 305.

[2] Coleção Fundação Rockefeller. Doc. 29.20.00/5. COC/Fiocruz. O exemplo diz respeito a um acordo para cooperação técnica e financeira do serviço contra a malária.

[3] FR (SFA) 3-20. COC/Fiocruz.

[4] FR (SFA) 4-58. COC/Fiocruz.

[5] Cunha, José Fonseca da. José Fonseca da Cunha. Depoimento, 1988. Rio de Janeiro – Fiocruz/COC. p. 89.

[6] Silveira, Fausto Magalhães da. Fausto Magalhães da Silveira. Depoimento, 1994-95. Rio de Janeiro – Fiocruz/COC. p. 5 (4ª entrevista).

[7] Ibidem, p. 20.

[8] Cunha, José Fonseca da. Idem, pp. 97 e 216.

Bibliografia geral

I. Acervos Iconográficos

Fundação Oswaldo Cruz

Casa de Oswaldo Cruz/COC
Fundos Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Rockefeller, Cláudio Amaral, Oswaldo Cruz e Família Chagas

Bio-Manguinhos
Divisão Comercial
Laboratório de Febre Amarela/LAFA
Departamento de Desenvolvimento Tecnológico/Coleção Marcos Freire

Centro de Informação Científica e Tecnológica/CICT
Departamento de Comunicação e Saúde/Vídeo Saúde Distribuidora da Fiocruz

Coordenadoria de Comunicação Social/CCS da Presidência da Fiocruz

Instituto Oswaldo Cruz/IOC
Departamento de Patologia
Departamento de Virologia
Coleção Ricardo Galler

Outras Instituições

Fundação Biblioteca Nacional
Divisão de Referência e Documentação
Divisão de Obras Gerais

Arquivo Nacional
Seção Iconográfica – Fundo Correio da Manhã
Seção de Documentos Sonoros e de Imagens em Movimento – Fundo Agência Nacional
Seção de Documentos do Executivo e do Legislativo – Fundo Privilégios Industriais

Fundação Getúlio Vargas
Centro de Pesquisa e Documentação de História Contemporânea do Brasil/CPDOC – Fundos Gustavo Capanema e Clemente Mariani

Museu Nacional
Arquivo Iconográfico
Fundo Adolpho Lutz

Agência O Globo

Fundação Nacional de Saúde/FUNASA/MS

Ministério da Saúde

Rockefeller Archive Center/RAC

Coleções Particulares

Família Henrique Penna
Rui Porto

Arquivos Privados e Institucionais

Acervo Laboratório de Vacina contra a Febre Amarela (LAFA)/ Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos)/ Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Fundo Clemente Mariani/Setor de Documentação/Centro de Pesquisa e Documentação de História Contemporânea do Brasil (CPDOC)/ Fundação Getúlio Vargas (FGV).

Fundo Coleção História Administrativa da Fiocruz/ Departamento de Arquivo e Documentação/Casa de Oswaldo Cruz/ Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Fundo Fundação Serviços de Saúde Pública/Departamento de Arquivo e Documentação/Casa de Oswaldo Cruz/ Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Fundo Gustavo Capanema/Setor de Documentação/ Centro de Pesquisa e Documentação de História Contemporânea do Brasil (CPDOC)/Fundação Getúlio Vargas (FGV).

Fundo Institucional Instituto Oswaldo Cruz/Seção Direção/ Departamento de Arquivo e Documentação/Casa de Oswaldo Cruz/ Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Fundo Institucional Instituto Oswaldo Cruz/Seção Serviço de Administração/Série Administração Geral/Departamento de Arquivo e Documentação/Casa de Oswaldo Cruz/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Fundo Institucional Presidência/ Departamento de Arquivo e Documentação/ Casa de Oswaldo Cruz/ Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

II. Depoimentos Orais

AGUIAR, Savitre Gomes de (Depoimento, 2001). Rio de Janeiro, Fiocruz/ Casa de Oswaldo Cruz. Acervo do Projeto História de Bio-Manguinhos (em fase de organização).

ALVES, Guilardo Martins (Depoimento, 2001). Rio de Janeiro, Fiocruz/ Casa de Oswaldo Cruz. Acervo do Projeto História de Bio-Manguinhos (em fase de organização).

ARCOVERDE, Waldir Mendes (Depoimento, 2000). Rio de Janeiro, Fiocruz/ Casa de Oswaldo Cruz. Acervo do Projeto História de Bio-Manguinhos (em fase de organização).

CUNHA, José Fonseca da (Depoimento, 1988). Rio de Janeiro, Fiocruz/ Casa de Oswaldo Cruz. Programa de História Oral.

FONSECA FILHO, Vinicius da (Depoimento, 1995). Rio de Janeiro, Fiocruz/ Casa de Oswaldo Cruz. Programa de História Oral.

FREIRE, Marcos da Silva (Depoimento, 2001). Rio de Janeiro, Fiocruz/ Casa de Oswaldo Cruz. Acervo do Projeto História de Bio-Manguinhos (em fase de organização).

GALLER, Ricardo (Depoimento, 2001). Rio de Janeiro, Fiocruz/Casa de Oswaldo Cruz. Acervo do Projeto História de Bio-Manguinhos (em fase de organização).

HOMMA, Akira (Depoimento, 1998). Rio de Janeiro, Fiocruz/Casa de Oswaldo Cruz. Programa de História Oral.

HOMMA, Akira (Depoimento, 2001). Rio de Janeiro, Fiocruz/Casa de Oswaldo Cruz. Acervo do Projeto História de Bio-Manguinhos (em fase de organização).

SILVA JÚNIOR, Jarbas Barbosa da (Depoimento, 2000). Rio de Janeiro, Fiocruz/ Casa de Oswaldo Cruz. Acervo do Projeto História de Bio-Manguinhos (em fase de organização).

LEAL, Maria da Luz Fernandes.(Depoimento, 2001). Rio de Janeiro, Fiocruz/ Casa de Oswaldo Cruz. Acervo do Projeto História de Bio-Manguinhos (em fase de organização).

MAIA, Maria de Lourdes de S. (Depoimento, 2000). Rio de Janeiro, Fiocruz/ Casa de Oswaldo Cruz. Acervo do Projeto História de Bio-Manguinhos (em fase de organização).

NICOLAU, Alberto Romeu (Depoimento, 2001). Rio de Janeiro, Fiocruz/ Casa de Oswaldo Cruz. Acervo do Projeto História de Bio-Manguinhos (em fase de organização).

QUADROS, Ciro de (Depoimento, 2001). Rio de Janeiro, Fiocruz/Casa de Oswaldo Cruz. Acervo do Projeto História de Bio-Manguinhos (em fase de organização).

III. Periódicos

Correio Braziliense
Folha de S. Paulo
Jornal de Brasília
Jornal do Brasil
Manchete
O Cruzeiro
O Estado de São Paulo
O Globo

IV. Decretos, Leis, Normas e Atas

BRASIL Lei n. 2187, de 16 de fevereiro de 1954. Cria o Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos (LCCDM).

BRASIL. Decreto-lei n. 200/67.

BRASIL. Decreto-lei n. 6360, de 23 de setembro de 1976. Regulamenta a vigilância sanitária.

BRASIL. Decreto-lei n. 66.624, de 22 de maio de 1970. Dispõe sobre a Fundação Instituto Oswaldo Cruz. Acervo da Casa de Oswaldo Cruz.

BRASIL. Decreto-lei n. 74.878, de 12 de novembro de 1974.

BRASIL. Decreto-lei n. 74.891, de 13 de novembro de 1974. Dispõe sobre a estrutura básica do Ministério da Saúde e dá outras providências. Acervo da Casa de Oswaldo Cruz.

BRASIL. Decreto-lei n. 77.481, de 23 de abril de 1976. Aprova o estatuto da Fundação Oswaldo Cruz e dá outras providências. Acervo da Casa de Oswaldo Cruz.

BRASIL. Decreto-lei n. 82.801, de 30 de agosto de 1978. Passa o Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos e Alimentos (LCCDMA), para a órbita da Fundação Oswaldo Cruz.

BRASIL. Decreto-lei n. 904, de 1º de outubro de 1969.

BRASIL. Lei n. 5019, de 7 de julho de 1966. Autoriza o Poder Executivo a instituir a Fundação Ensino Especializado de Saúde Pública.

BRASIL. Lei n. 6.229, de 17 de junho de 1975.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Ata do Conselho Deliberativo da Fiocruz*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 10 de março de 1998.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Ato da Presidência da Fiocruz* n. 76/87-PR de 19 de junho de 1987. Oficializa o organograma de Bio-Manguinhos.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 1ª Reunião de Coordenadores e Chefes de Laboratório de 1986*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 5 de junho de 1986.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 8ª Reunião de Coordenadores e Chefes de Laboratório de 1986*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 9 de setembro de 1986.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 11ª Reunião dos Coordenadores e Chefes de Laboratórios e Setores de 1986*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 16 de outubro de 1986.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 13ª Reunião de Coordenadores e Chefes de Laboratório de 1986*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 17 de novembro de 1986.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da Reunião Extraordinária de Coordenadores e Chefes de Laboratórios de 1986*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 10 de dezembro de 1986.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). Resolução n. 31/DBM/87 de 25 de agosto de 1987. *Regulamentação interna do Conselho Técnico-Administrativo do Instituto de TecnOlogia em Imunobiológicos de Manguinhos – Bio-Manguinhos*.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 4ª Reunião do Conselho Técnico Administrativo de 1987*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 9 de setembro de 1987.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 5ª Reunião do Conselho Técnico Administrativo realizada de 1987*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 22 de setembro de 1987.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 6ª Reunião do Conselho Técnico Administrativo de 1987*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 6 de outubro de 1987.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 7ª Reunião do Conselho Técnico Administrativo de 1987*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 20 de outubro de 1987.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 8ª Reunião do Conselho Técnico Administrativo de 1987*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 3 de novembro de 1987.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 10ª Reunião do Conselho Técnico Administrativo realizada de 1987*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 17 de dezembro de 1987.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 1ª Reunião do Conselho Técnico Administrativo de Bio-Manguinhos de 1988*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 12 de janeiro de 1988.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 8ª Reunião do Conselho Técnico Administrativo de 1988*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 13 de outubro de 1988.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da 1ª Reunião do Conselho Técnico Administrativo de Bio-Manguinhos de 1989*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 18 de abril de 1989.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da Assembléia Geral de Bio-Manguinhos*. Correspondência Recebida, DEPRO II, LAFA – Bio-Manguinhos, 15 de agosto de 1997.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Carta à comunidade de Bio-Manguinhos. Nosso futuro, vocação e ideal*. Correspondência Recebida Bio-Manguinhos, DEPRO II/LAFA, 1993.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Ata da Reunião do Conselho Deliberativo de Bio-Manguinhos*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/ Bio-Manguinhos, 02 e 03 de outubro de 1991.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-manguinhos). *Consolidado sobre a situação de degradação ambiental e operacional de Bio-Manguinhos, como percebida pelos funcionários*. Correspondência Recebida Bio-Manguinhos, DEPRO II/LAFA, [199?].

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Propostas de Bio-Manguinhos para o II Congresso Interno*. Correspondência Recebida Bio-Manguinhos, DEPRO II/LAFA, 1993.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS (Bio-Manguinhos). *Regimento Interno do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/ Bio-Manguinhos, 06 de janeiro de 1998.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Mensagem da Presidência à Comunidade da Fiocruz*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 21 de dezembro de 1990.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Norma regulamentar n. 13, de 27 de agosto de 1976*. Fixa as atribuições e a organização do Instituto Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Norma regulamentar n. 15, de 28 de setembro de 1976*. Fixa as atribuições e a organização do Instituto Fernandes Figueira.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Norma regulamentar n. 19, de 28 de setembro de 1976*. Fixa as atribuições e a organização da Escola Nacional de Saúde Pública.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Norma regulamentar n. 2, de 4 de maio de 1976*. Fixa a organização básica da Fundação de que trata o inciso VII do artigo 13.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Norma regulamentar n. 24, de 25 de outubro de 1976*. Fixa as atribuições e a organização do Laboratório de Tecnologia em Produtos Biológicos da Fundação Oswaldo Cruz — Bio-Manguinhos.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Norma regulamentar n. 25, de 25 de outubro de 1976*. Fixa as atribuições e a organização do Laboratório de Produtos Quimioterápicos da Fundação Oswaldo Cruz — Far-Manguinhos.

V. Referências Bibliográficas

ABREU, Marcelo de Paiva (Org.). *A ordem do progresso*: cem anos de política econômica republicana 1889-1989. Rio de Janeiro: Campus, 1989.

ALBUQUERQUE, Marli Brito; BENCHIMOL, Jaime Larry; PIRES, Fernando Antonio; SANTOS, Ricardo Augusto dos; THIELEN, Eduardo Vilela; WELTMAN, Wanda Latmann. *A ciência a caminho da roça:* imagens das expedições científicas do Instituto Oswaldo Cruz ao interior do Brasil entre 1911 e 1913. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/Casa de Oswaldo Cruz, 1991.

ALMEIDA, Célia Maria de; PÊGO, Raquel Abrantes. Organização dos Serviços de Saúde. In: INSTITUTO BRASILEIRO DE ANÁLISES SOCIAIS E ECONÔMICAS. *Saúde e Trabalho no Brasil*. Petrópolis: Vozes, 1983. p.61-80.

ANDRADE, Nuno. A profilaxia da febre amarela. *Revista Medica de S. Paulo*, p. 319-25, 1902.

AMATO NETO, Vicente; BIANCHI, Alois; KIPNIS, Jacob; HUTZLER, Uri. *Atualização sobre imunizações*. São Paulo, 1968. Coletânea de aulas ministradas no "Curso de atualização sobre imunizações". Acervo da Biblioteca da Casa de Oswaldo Cruz.

ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire. Febre amarela experimental do Brasil: Relatório apresentado à IV Conferência Sulamericana de Hygiene, Microbiologia e Pathologia (em 5 de julho de 1929). *O Brazil-Medico*, Rio de Janeiro, ano 43, v. 30, p. 849-55, 27 jul.1929.

ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire. Modernas aquisições sobre a febre amarela experimental. *Archivos de Hygiene*. Publicação do Departamento Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, ano III, n. 2, p. 5-22, set.1929.

ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire. Possibilidade da Infecção de *Aedes aegypti* machos com virus da febre amarella. *O Brazil-Medico*, Rio de Janeiro, ano XLIII, n. 24, p.671, 15 jun.1929.

ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire. Relatório a respeito de algumas pesquisas sobre a febre amarela. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,* Rio de Janeiro, supl. n. 2, p. 23-34, 1928.

ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire de. *Relatório das atividades do Instituto Oswaldo Cruz relativas ao ano de 1944, dirigido ao sr. dr. João Barros Barreto*. Mimeografado.

ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire. Report upon some researches on yellow fever. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,* Rio de Janeiro, supl. n. 2, p.35-46, 1928a.

ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire. Transmissão da febre amarela pelos mosquitos. *O Brazil-Medico*, Rio de Janeiro, n. 28, p. 1481-4, 3 ago.1929.

ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire.; COSTA LIMA, A. Sobre a transmissão do vírus de febre amarela pelas fezes de mosquitos infectados. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,* supl. 8, p.101-4, 1929.

ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire; PROWAZEK, S. Estudos sobre a varíola. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, t. I, fasc. II, p. 147-58, 1909.

ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire; PROWAZEK, S. Untersuchchungen ueber die Variola. *Muenchener Medizinische Wochenschrift*, n. 44, 1908.

ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire Rohan. Notícia histórica sobre a fundação do Instituto Oswaldo Cruz. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 98, p. 1-50, 1950.

ARAGÃO, Henrique de Beaurepaire Rohan. Sobre o ciclo evolutivo do halterídio do pombo. *O Brazil-Medico*, ano 21, p. 141-301, 1907.

AZEVEDO, Nara. *Ciência e tecnologia em saúde no Brasil:* a biotecnologia na Fiocruz. Rio de Janeiro, 2000. Tese de doutorado. Instituto Universitário de Pesquisas do Rio de Janeiro (IUPERJ)/Universidade Cândido Mendes (UCAM).

BACELLAR, Renato Clarck. *Brazil's contribution to tropical medicine and malaria:* personalities and institutions. Rio de Janeiro: Gráfica Olimpica Ed., 1963.

BARBOSA, Plácido; RESENDE, Cassio Barbosa**.** *Os serviços de saúde pública no Brasil, especialmente na cidade do Rio de Janeiro:* 1808 a 1907. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1909.

BARME, M.; BROMNERT, C. Thermostabilisation du vaccine antiamaril 17D lyophilisé. I. Essai des substances protectrices. *Journal of Biological Standartization*, 12, p. 435-42, 1984.

BARRETO, J. Barros. Notas epidemiológicas sobre a febre amarela no Rio de Janeiro em 1928. *Archivos de Hygiene,* ano 3, n. 1, p. 93-151, 1929.

BARRETO, J. Barros; PERYASSÚ, A. G. Da aspersão de inseticidas na profilaxia da febre amarela. *Archivos de Hygiene*, ano 3, n. 1, p. 405-25, 1929.

BARRETO, J. Barros; PERYASSÚ, A. G. Da aspersão de inseticidas na profilaxia da febre amarela. *O Brazil-Medico*, ano 43, n.13, p. 350-9, 1929.

BARROSO, Sebastião. *Epidemiologia da febre amarela no Brasil, especialmente na Bahia*. Trabalho apresentado na Sociedade de Medicina da Bahia. Salvador, 1922.

BAUER, J. H. Transmission of yellow fever by mosquitoes other than *Aedes aegypti*. *American Journal of Tropical Medicine*, Baltimore, MD., v. 8, n. 1, p. 261-82, jul. 1928.

BAUER, J.; HUDSON, P. Experimental transmission of yellow fever to laboratory animals. *American Journal of Tropical Medicine,* Baltimore, MD, v. 8, n. 2, p. 137-56, 1928.

BAUER, J. H.; HUDSON, N. P. Incubation period of yellow fever in mosquito. *Journal of Experimental Medicine*, New York , v. 48, p.147-53, 1928.

BAUER, J. H.; HUDSON, N. P. Passage of virus of yellow fever through skin. *American Journal of Tropical Medicine*, Baltimore, MD, v. 8, n. 5, p. 371-8, 1928.

BAUER, J. H.; MAHAFFY, A. F. Studies on the filtrability of yellow fever virus. *American Journal of Hygiene*, Landcaster, v. 12, p.175-95, May 1930.

BAUER, J. H.; PICKELS, E. G. Apparatus for freezing and drying virus in large quantities under uniform conditions. *Journal of Experimental Medicine*, New York, n. 1, v. 71, p.83-8, 1939.

BENCHIMOL, Jaime L. Domingos José Freire e os primórdios da bacteriologia no Brasil. *História, Ciências, Saúde — Manguinhos.* Rio de Janeiro, Fiocruz/Casa de Oswaldo Cruz, v. 2, n. 1, p. 67-98, mar./jun. 1995.

BENCHIMOL, Jaime L. Domingos José Freire y los comienzos de la bacteriologia en Brasil. In: CUETO, Marcos (Ed.). *Salud, cultura y sociedad en America Latina*. Lima: Instituto de Estudios Peruanos/ Organización Panamericana de la Salud, p. 53-86, 1996.

BENCHIMOL, Jaime L. *Dos micróbios aos mosquitos*: febre amarela e revolução pasteuriana no Brasil. Rio de Janeiro: Editora da

Universidade Federal Fluminense/Editora da Fundação Oswaldo Cruz, 1999.

BENCHIMOL, Jaime Larry. *Manguinhos, do sonho à vida:* a ciência na Belle Epoque. Rio de Janeiro: Fiocruz/COC, 1990.

BENCHIMOL, Jaime L. *Pereira Passos, um Haussmann tropical*: a renovação urbana do Rio de Janeiro no início do século XX. 2. ed. Rio de Janeiro: Secretaria Municipal de Cultura, Turismo e Esportes/ Departamento Geral de Documentação e Informação Cultural/ Divisão de Editoração, 1992. (Biblioteca Carioca, v. 11.)

BENCHIMOL, Jaime. Retratos do cotidiano em Manguinhos. *Cadernos da Casa de Oswaldo Cruz*, n. 1, v. 1, p. 19-31, nov. 1989.

BENCHIMOL, Jaime L.; Teixeira, Luiz Antonio. *Cobras, lagartos e outros bichos*: uma história comparada dos Institutos Oswaldo Cruz e Butantã. Rio de Janeiro: Editora UFRJ/Casa de Oswaldo Cruz, 1993.

BERMUDEZ, Jorge Antônio Zepeda. *Remédios***:** saúde ou indústria? A produção de medicamentos no Brasil. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1992.

BERMUDEZ, Jorge Antônio Zepeda. Vacinas**:** grupo de trabalho de controle de qualidade de imunobiológicos. In: ENCONTRO NACIONAL DE CONTROLE DE DOENÇAS. Doenças Evitáveis por Imunização. Brasília, 1983. *Anais...* p.115-23.

BERRY, G. P.; KITCHEN, S. F. Yellow fever accidentally contracted in the laboratory. *American Journal of Tropical Medicine*, Baltimore, MD, v. 11, n. 6, p. 365-434, 1931.

BICA, Alfredo N. Desenvolvimento da cepa 17D e requisitos para a produção da vacina contra a febre amarela. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE. *Cinqüentenário da introdução da cepa 17D no Brasil.* Rio de Janeiro, 15 -19 maio 1988. Fundação Oswaldo Cruz/ Bio-Manguinhos.

BODSTEIN, Regina (Org.). *História e saúde pública*: a política de controle do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: ENSP/ Fiocruz, 1987.

BONALDO, Myrna C.; CAUFOUR, Philippe S.; FREIRE, Marcos S.; GALLER, Ricardo. The yellow fever 17D vaccine virus as a vector for the expression of foreign proteins: development of new live flavivirus vaccines. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 95, supl. 1, p. 215-23, 2000.

BORNSIDE, George H. Jaime Ferrán and preventive inoculation against cholera. *Bulletin of the History of Medicine*, v. 55, p. 516-32, 1991.

BRAGA, José C. de Souza; PAULA, Sérgio Goes de. Saúde e previdência. In: *Estudos de política social*. São Paulo: Cebes/Hucitec, 1981.

BRASIL. Ministério da Educação e Cultura. Secretaria de Planejamento da Presidência da República. *I Plano Básico de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.* Pesquisa Fundamental e Pós-graduação**.** Brasília: Ministério da Educação e Cultura, 1974.

BRASIL. Ministério da Saúde. *A ação do Ministério da Saúde no controle dos acidentes ofídicos no âmbito nacional.* Brasília: Ministério de Saúde, 25 de fevereiro de 1987. Mimeografado.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Anais da V Conferência Nacional de Saúde***.** Brasília: Ministério de Saúde, 5 a 8 de agosto de 1975.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Programa Nacional de Imunizações*. Brasília: Ministério da Saúde, 1973.

BRASIL. Ministério da Saúde. FUNASA. Eventos adversos sérios associadoscom a vacina 17D contra a febre amarela. Maio de 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ações Básicas de Saúde. *Plano de ação para erradicar a transmissão da poliomielite no Brasil*. Brasília: Ministério de Saúde, janeiro de 1986.

BRASIL. Ministério do Planejamento e Coordenação Econômica. *I Plano Nacional de Desenvolvimento (PND),* 1972-1974. Brasília: Ministério do Planejamento e Coordenação Econômica, 1971.

BRASIL. Ministério do Planejamento e Coordenação Econômica. Escritório de Pesquisa Econômica e Aplicada/Epea. *Plano Decenal de Desenvolvimento Econômico e Social* – Saúde e Saneamento: diagnóstico preliminar. Brasília: Ministério do Planejamento e Coordenação Econômica/Epea, [maio de 1966].

BRASIL. Presidência da República. *II Plano Básico de Desenvolvimento Científico e Tecnológico*. Brasília: 1976.

BRITTO, Nara Azevedo. La dansarina: a gripe espanhola e o cotidiano na cidade do Rio de Janeiro. *História, Ciências, Saúde — Manguinhos*, v. 4, n. 1, p. 11-30, mar.-jun.1997.

BRITTO, Nara Azevedo. *Oswaldo Cruz*. a construção de um mito na ciência brasileira. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1995.

BRUSCHETTINI, A. Contribuição ao estudo da febre amarela experimental. *Revista Medica de S. Paulo*, p. 82-93,1901.

BURFOOT, C.; YOUND, P. A.; FINTER, N. B. Thermal stability of estabilized 17D yellow fever virus vaccine. *Journal of Biological Standartization*, 5, p. 1739, 1977.

BUSVINE, James R. *Disease transmission by insects*. Its 90 years of effort to prevent it. Springer-Verlag, 1993

BYNUM, W. F.; PORTER, Roy (Eds.). *Companion encyclopedia of the history of medicine*. London and New York, Routledge, 1993. 2 v.

CABRAL, Sotero Antônio. Relatório das atividades do Laboratório da Vacina Antivariólica em embrião de pinto para o ano de 1960. *Volume LAFA 05* (1943-1964).

CALHEIROS, Lélio Bringel. Programa de erradicação do *Aedes aegypti* no Brasil In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE. *Cinqüentenário da introdução da cepa 17D no Brasil*. Rio de Janeiro, 15 -19 maio 1988. Fundação Oswaldo Cruz/ Bio-Manguinhos, p. 189-96.

CARNEIRO, Milton. *História da doença de Chagas*. Curitiba, 1963.

CARTER, Henry Rose. *Yellow fever:* an epidemiological and historical study of its place and origin**.** Baltimore: Williams & Wilkins Company, 1931.

CARVALHO, José Murilo de. *Os bestializados*: o Rio de Janeiro e a República que não foi. São Paulo: Companhia das Letras, 1987.

CASTRO SANTOS, Luis Antonio de. A fundação Rockefeller e o estado nacional. *Revista Brasileira de Estudos da População*, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 105-10, 1989.

CHAGAS, Carlos. Profilaxia do impaludismo. *O Brazil-Medico*, Rio de Janeiro, 20, n. 31, p. 351-7; n. 33, p. 337-40; n. 41, p. 419-22; 21, n. 16, p. 151-4.

CHAGAS, Carlos. *A profilaxia do impaludismo*. Rio de Janeiro, Typ. Besnard Frères, 1905. (Trabalho do Instituto de Manguinhos.)

CHAGAS FILHO, C. Histórico sobre a doença de Chagas. In: CANÇADO, J. Romeu (Org.). *Doença de Chagas por um grupo de colaboradores especializados*. Belo Horizonte: Imprensa Oficial do Estado de Minas Gerais, 1968.

CHAGAS FILHO, Carlos. *Meu pai*. Rio de Janeiro: COC/Fiocruz, 1993.

CHAGAS, E.; CUNHA, A. Marques da; CASTRO, G. de Oliveira; FERREIRA, L. Castro; ROMAÑA, C. Leishmaniose visceral americana: nova entidade mórbida do homem na América do Sul. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, n. 32, p. 321-90, 1937.

CHALHOUB, Sidney. *Cidade febril*: cortiços e epidemias na corte imperial. São Paulo: Companhia das Letras, 1996.

CLARK, Paul Franklin. Hideyo Noguchi, 1876-1928. *Bulletin of the History of Medicine*, v. 33, n. 1, p. 1-20, jan.-fev. 1959.

CINQÜENTENÁRIO da introdução da Cepa 17D no Brasil. Rio de Janeiro, Fiocruz, p. 155-65, 1988.

CONI, Antonio Caldas. *A Escola Tropicalista Bahiana*. Salvador: Livraria Progresso Ed., 1952.

CONNOR, M. E. *Relatório dos serviços de febre amarela no Setor Norte em 1929*. Rio de Janeiro: Oficina Gráfica da Inspeção de Demografia Sanitária, 1930.

CONSELHO NACIONAL DE PESQUISAS. Comissão do Centenário de Adolpho Lutz. *Adolpho Lutz* (1855-1955): vida e obra do grande cientista brasileiro. Rio de Janeiro: Jornal do Commercio, 1956.

CONSOLI, Rotraut A. G. B.; OLIVEIRA, Ricardo Lourenço de. *Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil***.** Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1994.

CONTRERAS, Guillermo. Quality control aspects. Developement of yellow fever tissue culture vaccine. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE. *Cinqüentenário da introdução da cepa 17D no Brasil*. Rio de Janeiro, 15 -19 maio 1988. Fundação Oswaldo Cruz/ Bio-Manguinhos, p. 239-46.

CORDEIRO, Hésio. *A indústria de saúde no Brasil***.** Rio de Janeiro: Graal, 1980.

CORDEIRO, Hésio. Políticas de saúde no Brasil (1970-1980). In: INSTITUTO BRASILEIRO DE ANÁLISES SOCIAIS E ECONÔMICAS**.** *Saúde e trabalho no Brasil*. Petrópolis: Vozes, 1982. p. 81-90.

CORRÊA, Marcelo Oswaldo Álvares. A saga de Adolfo Lutz no arquipélago do Havaii. In: ANTUNES, J. L. F et alii. *Instituto Adolfo Lutz*:100 anos do laboratório de saúde pública. São Paulo: Secretaria de Estado de Saúde/Instituto Adolfo Lutz/ Editora Letras & Letras, 1992. p. 143-56.

COSTA, Nilson do Rosário. Acidentes de trabalho. In: INSTITUTO BRASILEIRO DE ANÁLISES SOCIAIS E ECONÔMICAS. *Saúde e trabalho no Brasil*. Petrópolis: Vozes, 1983. p.50-4.

COSTA, Nilson do Rosário. Condições de Saúde. In: INSTITUTO BRASILEIRO DE ANÁLISES SOCIAIS E ECONÔMICAS. *Saúde e trabalho no Brasil*. Petrópolis: Vozes, 1983. p.29-33.

COSTA LIMA, A. Considerações sobre a propagação da febre amarela e a vacinação contra esta doença. *Revista Médico Cirúrgica do Brasil*, Rio de Janeiro, n. 46, p. 371-82, mar.1938.

COUTINHO, Marília. Ninety years of Chagas disease: a sucess story at the periphery. *Social Studies of Science*, London, p. 519-49, 29 abr.1999.

CROSBY, Alfred W. *America's forgotten pandemic*: the influenza of 1918. Cambridge: Cambridge University Press, 1989.

CRUZ, Oswaldo Gonçalves. *Madeira—Mamoré Railway Company*: considerações gerais sobre as condições sanitárias do rio Madeira. Rio de Janeiro: Papelaria Americana, 1910.

CRUZ, Oswaldo Gonçalves. *Relatório apresentado ao exmo. sr. dr. J. J. Seabra, ministro da Justiça e Negócios Interiores, pelo dr. Oswaldo Gonçalves Cruz, diretor-geral da Saúde Pública*. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1906.

CRUZ, Oswaldo Gonçalves. *Relatório sobre as condições médico-sanitárias do valle do Amazonas apresentado a S. Exª o snr. dr. Pedro de Toledo, ministro da Agricultura, Indústria e Comércio*. Rio de Janeiro: Typ. do Jornal do Commercio, 1913.

CUETO, Marcos. *Sanitation from above:* yellow fever and foreign intervention in Peru, 1919-1922. 1991. p.13. Mimeografado.

CUETO, Marcos. The cycles of eradication: the Rockefeller Foundation and Latin American public health, 1918-1940. In: WEINDLING, Paul (Org.). *International health organizations and movements*, 1918-1939. Cambridge: Cambridge University Press, 1995. p. 222-43.

CUETO, Marcos (Org.). *Missionaries of science:* the Rockefeller Foundation & Latin America. Bloomington and Indianapolis: Indiana University Press, 1994. p. 52-71.

CUETO, Marcos (Org.) *Salud, cultura y sociedad en America Latina*. Lima: IEP/Organización Panamericana de la Salud, 1996. (Estudios Históricos, 20.)

CUKIERMAN, Henrique Luiz. *Construção de redes sociotécnicas e os mitos de fundação de uma tecnociência brasileira*. Rio de Janeiro, 1997. Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Engenharia de Sistemas e Computação - COPPE/UFRJ.

CUNHA, José Fonseca da. Relatório de atividades dos Laboratórios de Vacina Antivariólica – vitelo e ovo – 1968. *Volume LAFA 06* (1968-1969).

DAGOGNET, François. *Méthodes et doctrine dans l'oeuvre de Pasteur*. Paris: Presses Universitaires de France, 1967.

DARMON, Pierre. *La longue traque de la variole*. Les pionniers de la médecine préventive. Paris: Librairie Académique Perrin, 1986.

D'ARAÚJO, Maria Celina; CASTRO, Celso (Org.). *Ernesto Geisel*. Rio de Janeiro: Fundação Getúlio Vargas, 1997.

D'ARAÚJO, Maria Celina; SOARES, Gláucio; CASTRO, Celso (Org.). *21 Anos de regime militar*: balanços e perspectivas. Rio de Janeiro: Fundação Getúlio Vargas, 1994.

DEANE, Maria Paumgarten. Adolfo Lutz, helmintologista. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, v. 15, p. 73-85. 1955. (Número comemorativo do centenário de Adolfo Lutz.)

DEBRÉ, Patrice. *Pasteur*. São Paulo: Scritta, 1995.

DELAPORTE, François. *Histoire de la fièvre jaune*. Paris: Payot, 1989.

DELAUNAY, Albert. *Pasteur e os micróbios*. Lisboa: Publicações Europa-América, [s.d.]. (Coleção Saber, 17.)

DIAS, Ezequiel Caetano. *O Instituto Oswaldo Cruz* – resumo histórico (1889-1918). Rio de Janeiro: Manguinhos, 1918.

DINIZ, Eli. Empresariado, regime autoritário e modernização capitalista: 1964-85. In: D'ARAÚJO, Maria Celina; SOARES, Gláucio; CASTRO, Celso (Org.). *21 Anos de regime militar:* balanços e perspectivas. Rio de Janeiro: Fundação Getúlio Vargas, 1994.

DUBB, Asher. Birth Centenary – Max Theiler (1899-1972), South Africa's first Nobel laureate. *Adler Museum Bulletin*, v. 25, n. 3, p. 20-1, nov. 1999.

DURHAM, Herbert E.; MYERS, Walter. Extracto de um relatório provisório sobre a febre amarela pela The Yellow Fever Commission of the Liverpool School of Tropical Medicine. *Revista Medica de S. Paulo*, p. 105-6, 1991. Publicado em *The Lancet* em 23 fev.1901.

DURHAM, Herbert E.; MYERS, Walter. Liverpool School of Medicine: Yellow Fever Expedition. Some preliminary notes. *British Medical Journal*, 2, p. 656-7, 8 set. 1900.

ECKSTEIN, Gustav. *Noguchi*. New York & London: Harper & Brothers Publishers., 1931.

EDLER, Flávio Coelho. *A constituição da medicina tropical no Brasil oitocentista:* da climatologia à parasitologia médica. Rio de Janeiro, 1999. Tese de doutorado - Instituto de Medicina Social/Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

EDLER, Flávio Coelho. O debate em torno da medicina experimental no Segundo Reinado. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v. 3I, n. 2, p. 284-99, 1996.

EDLER, Flávio Coelho. *As reformas do ensino médico e a profissionalização da medicina na Corte do Rio de Janeiro:* 1854-1884. São Paulo, 1992. Dissertação de mestrado - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras/Universidade de São Paulo.

ENCICLOPÉDIA de Conhecimentos Práticos. Porto Alegre: Globo, 1956

EZEQUIEL, Caetano Dias. *O Instituto Oswaldo Cruz* - resumo histórico, 1899-1918. Rio de Janeiro: Manguinhos, 1918.

FAJARDO, Francisco. O micróbio da malária. *Annaes da Academia de Medicina do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro: Companhia Typográfica do Brazil, 1892, t. 58, 1892-1893, p. 209-28. Parecer redigido pelo dr. Moncorvo, p. 229-32.

FARIA, Lina Rodriguez de. Os primeiros anos da reforma sanitária no Brasil e a atuação da Fundação Rockefeller. *Physis*, Rio de Janeiro, ano 5, n.1, p. 109-30, 1995.

FARLEY, John. *Bilharzia:* a history of imperial tropical medicine. Cambridge: Cambridge University Press, 1991.

FAUSTO, Boris**.** *História do Brasil*. 7 ed. São Paulo: Edusp, 1999.

FERNANDES, A. Planejamento e integração dos serviços de saúde pública e privados em nível federal, estadual e municipal: o ponto de vista da inicitaiva privada. In: *I Encontro de Hospitais do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro, 1975. Mimeografado.

FERNANDES, Reginaldo. *O conselheiro Jobim e o espírito da medicina de seu tempo*. Brasília: Ed. do Senado Federal, 1982.

FERNANDES, Tania Maria Dias. *Vacina antivariólica*: ciência, técnica e o poder dos homens, 1808-1920. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 1999.

FERNANDES, Tania Maria Dias. Vacina antivariólica: seu primeiro século no Brasil (da vacina jenneriana à animal). *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v. 6, n. 1, p.29-51, mar.-jun. 1999.

FERREIRA, Luiz Otávio. *O nascimento de uma instituição científica:* o periódico médico brasileiro da primeira metade do século XIX. São Paulo, 1996. Tese (Doutorado em História) - FFLCH-USP.

FERREIRA, Luiz Otávio. Os periódicos médicos e a criação de uma agenda sanitária para o Brasil, 1827-1843. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v. 6, n. 2, p. 331-351, jul./out. 1999.

FERREIRA, Manoel Rodruigues. *A ferrovia do diabo*. São Paulo: Melhoramentos, [s.d.].

FERREZ, Marc. *O álbum da avenida Central*. São Paulo: Ex Libris, 1982.

FIGUEIREDO, Argelina; LIMOGI, Fernando. Relação Executivo — Legislativo no Presidencialismo multipartidário: os regimes de 1946 e 1988. In: *XXII Encontro Anual da ANPOCS*. Caxambu, 1998. Mimeografado.

FINDLAY, G. M. Immunization contre la fièvre jaune au moyen du virus neurotrope vivant et d'immunsérum héterologue. *Bulletin de l'Academie de Médecine*, Paris, 99. anée, 3. série, t. 113, n. 3, p. 78-96, 1935.

FINDLAY, G. M.; HINDLE, E. Combined use of living virus and immune serum for immunization against virus infections. *British Medical Journal*, London, v. I, p.740-2, 1931.

FINDLAY, G.M.; MACCALLUM, F. O. Hepatitis and jaundice associated with imunization against certain virus diseases. *Proceedings of The Royal Society of Medicine*, London, Longmans,., v. 31I, n. 7, p. 799-806, maio 1938.

FINDLAY, G. M.; MACCALLUM, F. O. Note on acute hapatitis and yellow fever immunization. *Transactions of The Royal Society for Tropical Medicine and Hygiene,* Great Britain, v. 31, n. 3, p. 297-308, nov. 1937.

FLEXNER, Simon. Hideyo Noguchi. *Science*, 69, p. 653-60,1929.

FONSECA FILHO, Olympio da. A Escola de Manguinhos: contribuição para o estudo do desenvolvimento da medicina experimental no Brasil. *Oswaldo Cruz* – Monumenta Histórica. São Paulo, [s.n.], 1974.

FONTENELLE, J. P. *Hygiene e saúde pública:* capítulo para uma edição comemorativa do Centenário da Independência, do IHGB. Rio de Janeiro, 1922. Mimeografado.

FONTES, A. Cardoso. *Bases para a remodelação do Instituto Oswaldo Cruz*. Rio de Janeiro: Departamento de Arquivo da Casa de Oswaldo Cruz, [s.d.]. (Coleção Carlos Chagas.)

FOSTER, W. D. *History of parasitology*. London: E & S. Livingstone, 1965.

FOX, J. P.; CABRAL, A. S. The duration of immunity following vaccination with the 17D strain of yellow fever virus. *American Journal of Hygiene*, Landcaster, v. 37, p. 93-120, 1943.

FOX, John P.; KOSSOBUDZKI, Simão Luty; FONSECA DA CUNHA, José. Field studies on immune response to 17D yellow fever virus: relation to virus substrain, dose and route of inoculation. *American Journal of Hygiene,* Landcaster, v. 38, n. 2, p. 113-38, set. 1943.

FOX, John P.; LAEMMERT, Hugo W. The cultivation of yellow fever virus: observations on the infection of developing-chick embryos. *The American Journal of Hygiene,* Landcaster, v. 46, n. 1, p. 21-40, 1947.

FOX, J. P.; LENETTE, E. H.; MANSO, C.; AGUIAR, J. R. Souza. Enchepalitis in man following vaccination with 17D yellow fever virus. *American Journal of Hygiene*, Landcaster, v. 36, p. 117-42, 1942.

FOX, John. P.; MANSO, C.; PENNA, H.; PARÁ, M. Observations on the occurence of icterus in Brazil following vaccination against yellow fever. *American Journal of Hygiene,* Landcaster, v. 36, p.68-116 , 1942.

FOX, John. P.; PENNA, H. A. Behavior of 17D yellow fever virus in rhesus monkeys; relation to substrain, dose and neural or extraneural inoculation. *American Journal of Hygiene*, Landcaster, v. 38, p. 152-172, 1943.

FRAGA, Clementino. *A febre amarela no Brasil:* notas e documentos de uma grande campanha sanitária. Rio de Janeiro: Officina Graphica da Inspetoria de Demographia Sanitária, 1930.

FRANCO, Afonso Arinos de Melo. *Rodrigues Alves:* apogeu e declínio da democracia. Rio de Janeiro: J. Olympio; São Paulo: Ed. da Universidade de São Paulo,1973. 2 v.

FRANCO, Odair. História da febre amarela no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/Departamento Nacional de Endemias Rurais, DNER/ Div. de Cooperação e Divulgação,1969. p. 97-103.

FREIRE, Domingos. *Conferência sobre a febre amarella realizada pelo dr. Domingos Freire no dia 19 de junho de 1897 no pavilhão central da Faculdade de Medicina analisando a conferência feita em Montevideu no dia 10 do mesmo mês pelo dr. Sanarelli.* Rio de Janeiro: Typo-Lithographia de Pinheiro & Cia., 1898.

FRENKEL, J. Reis (Coord.). *Tecnologia e competição na indústria farmacêutica brasileira*. Rio de Janeiro : FINEP/CEP, 1978. Mimeografado.

FRÓES, Heitor. Proyecto de una campaña continental para la erradicación del *A. aegypti*. *Archivos de Hygiene*, ano 19, n. 1, p. 13-9, mar. 1949.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Manual de produção e controle de qualidade da vacina contra a febre amarela (cepa 17D).* Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, [s.d.].

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Presidência. Superintendência de Planejamento. *Bases e diretrizes para a formulação de um projeto Institucional para a Fiocruz*. Rio de Janeiro: Fiocruz, nov. 1987.

FUNDAÇÃO ROCKEFELLER. The organization and detailed procedures of the Vaccine Division of the Yellow Fever Laboratory. Rio de Janeiro: Ministério da Educação e Saúde/Brasil; Divisão Internacional de Saúde/ Fundação Rockefeller, 1940. Mimeografado.

FURMANSKI, Martin. Unlicensed vaccines and bioweapon defense in World War II. *Journal of the American Medical Association*, v. 282, n. 9, p. 822-3, 1º set. 1999.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois. *Biotecnologia em saúde*: um estudo da mudança tecnológica na indústria farmacêutica e das perspectivas de seu desenvolvimento no Brasil. Campinas, 1990. Dissertação (Mestrado em Economia) - Instituto de Economia, Universidade Estadual de Campinas.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois.; HOMMA, Akira; FONSECA, Aroldo Leal da; QUENTAL, João; TEMPORÃO, José Gomes; MANDELLI, Marcos; EMERICK, Maria Celeste; CRUZ, Mário; OLIVA, Otávio. *Reforma, fortalecimento do Estado e legitimidade social:* proposta de um novo modelo de gestão para Bio-Manguinhos. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1997. Mimeografado.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois; TEMPORÃO José Gomes; GIRAFFA, Maria Lenora C. *Análise estratégica de instituições públicas de produção e desenvolvimento tecnológico:* o caso de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Relatório final de pesquisa. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 1997.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois; TEMPORÃO José Gomes. *A indústria de vacinas no Brasil*: desafios e perspectivas. Relatório técnico de pesquisa. BNDES, julho de 1999.

GADELHA, Paulo. Confronting strategies of public health campagnes to disease specificity and national contexts: Rockefeller Foundation's early campaigns against hookworm and malaria in Brazil. *Parasitologia,* 40. No prelo.

GALLER R.; POST P. R.; SANTOS, C. N. Duarte dos; FERREIRA, H. Genetic variability among yellow fever virus 17D substrains. *Vaccine,* 16, p.1024-8, 1998.

GALLER, Ricardo; PUGACHEV, Konstantin; GUIRAKHOO, Farshad; MONATH, Thomas P. *Análise molecular dos vírus de febre amarela vacinal cepa 17DD associados a eventos pós-vacinais no Brasil.* 2000. Mimeografado.

GEISON, Gerald L. *The private science of Louis Pasteur*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 1995.

GODOY Alcides; GOMES DE FARIA, José. Sobre um novo processo de vacinação contra o carbúnculo sintomático. Memória apresentada ao VI Congresso de Medicina e Cirurgia. *Revista Médica de São Paulo*, ano XI, n. 16,. p. 338, 1908.

GOMES, Luiz Salles. Pesquisas em torno de alguns casos de febre amarela. (Tese apresentada à IV Conferência Sul-Americana de Microbiologia, Patologia e Hygiene em julho de 1929). *Archivos de Hygiene*, Rio de Janeiro, ano 3, n. 2, p. 151-65, set.1929.

GORGAS, William C. Sanitation of the tropics with specific reference to malaria and yellow fever. *The Journal of American Medical Association*, Chicago, Illinois,v. 52, n.. 14, p.1075-77, abr. 1909.

GOUVEIA, Hilário de. Sobre o papel dos mosquitos na propagação das moléstias tropicais (Carta do dr. Hilário de Gouvea ao Brazil-Medico). *O Brazil-Medico*, n. 21, p. 208-10, 01 jun.1901.

GRANT, J.G. As oportuinidades perdidas. In: SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO/Fundo das Nações Unidas para Infância-UNICEF. *Imunizações,* Atualização, v.3, n.1, 1990.

GROOT, Hernando. Sessenta anõs de vacuna antiamarílica. *Biomedica,* ano 19, n.4, p. 269-71, 1999.

GUERRA, E. S. *Oswaldo Cruz*. Rio de Janeiro: Vecchi Editores, 1940.

GUIMARÃES, Reinaldo (Org.). *Saúde e medicina no Brasil:* uma contribuição ao debate. Rio de Janeiro: Graal, 1978.

HALSTEAD, S. B. Development of yellow fever tissue culture vaccine. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE. *Cinqüentenário da introdução da cepa 17D no Brasil.* Rio de Janeiro, 15-19 maio 1988. Fundação Oswaldo Cruz/ Bio-Manguinhos, p. 235-8

HAMILTON, Wanda. Massacre de Manguinhos: crônica de uma morte anunciada. *Cadernos da Casa de Oswaldo Cruz*, n.1, v.1, p.7-18, nov.1989.

HARRIS, S. H. *Factories of death*: Japonese biological warfare, 1932-1945, and the American cover-up. New York: Routledge, 1994.

HARRISON, Gordon. *Mosquitoes, malaria & man:* a history of the hostilities since 1880. New York: E. P. Dutton, 1978.

HAVELBURG, Wolf. *Estudos experimentaes, anatomicos e bacteriologicos sobre as propriedades e sobre a etiologia da febre amarela*. Conferencia feita no dia 22 de abril de 1897 no Hospital dos Lazaros. Rio de Janeiro: Jornal do Commercio, 1897.

HAVELBURG, Wolf. Recherches expérimentales et anatomiques sur la fièvre jaune. *Annales de l'Institut Pasteur*, Paris, 11. année, n. 6, p. 515-22, jun. 1897.

HEISER, Victor. *A odisséia de um médico americano*. Porto Alegre: Livraria do Globo, 1940.

HINDLE, E. An experimental study of yellow fever. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, London, v. 22, n. 5, p. 405-434, jan. 1929.

HINDLE, E. Ultra microscopic viruses. (Reports of Societies). *British Medical Journal*, v. 1, p.550-2, 09 jun.1929.

HOCHMAN, Gilberto. *A era do saneamento:* as bases da política de saúde pública no Brasil. São Paulo: Hucitec/ANPOCS, 1998.

HOCHMANN, Gilberto. *Veto e negociação*: a centralização da política de saúde em debate na Câmara dos Deputados (1918-1919). Texto apresentado ao Seminário Interno da Casa de Oswaldo Cruz, dezembro 1991. Mimeografado.

HOMMA, Akira (org.). *Vaccine development: new challenges*. Proceedings of the International Workshop on Vaccine Development & Production, 14-16 April, 1998. Rio de Janeiro, Ministério da Saúde/Finep, 1999.

HUDSON, N. P. The pathology of experimental yellow fever in *Macacus rhesus:* Comparison with the patology of yellow fever in man. *American Journal of Pathology*, v. 4, n. 5, 1928.

HUDSON, N. P.; PHILIP, C. B.; DAVIS, G. E. Protection tests with serum of persons recovered from yellow fever in Western Hemisphere and West Africa. (Aditional report). *American Journal of Tropical Medicine*. Baltimore, MD., v. 9, n. 4, p. 223-232, 1929.

HUGHES, Sally Smith. *The virus*: history of the concept. Londres: Heinemann Educational Books; New York: Science History Publications, 1977.

HUME, Edgar Erskine. Max von Pettenkofer's theory of the etiology of cholera, typhoid fever and other intestinal diseases. A review of his arguments and evidence. *Annals of Medical History*, v. 2, n. 4, p. 390-53, 1925.

INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE DOMINGOS FREIRE. *Sur l'origine bactérienne de fièvre bilieuse des pays chauds par le dr. Domingos Freire* — Professeur de chimie organique et biologique à la Faculté de Médecine de Rio de Janeiro etc. Rio de Janeiro: Typ. de L'Etoile du Sud, 1892.

INSTITUTE PASTEUR. L'Institut Pasteur et l'industrie. In: *Lettre de L'Association pour le Développement de L'Institut Pasteur*. Trimestre l, n. 20, p. 1-32, jun 1986.

KELSER, Raymond A. *Manual of veterinary bacteriology*. Baltimore, MD: The Williams & Wilkins Company, 1927.

KERR, J.A.; PENNA, H. A. *Manual da vacina*: preparação da vacina antiamarílica. Rio de Janeiro: Seção de Febre Amarela/Fundação Rockefeller, 1941-1943. Mimeografafo.

KOLLE, W.; HETSCH, H. *La bactériologie expérimentale appliquée a l'étude des maladies infectieuses*. Paris: Edition Atar, 1918. 2 v.

LABRA, Maria Eliana. *O movimento sanitarista nos anos 20*: da conexão sanitária internacional à especialização em saúde pública. Dissertação de mestrado. Rio de Janeiro, 1985. Escola Brasileira de Administração Pública (EBAP)/Fundação Getúlio Vargas (FGV)

LACAZ, Carlos da Silva. *Vultos da medicina brasileira*. São Paulo: Pfizer, 1966. 3 v.

LACERDA, J. Batista de. *Fastos do Museu Nacional do Rio de Janeiro*: recordações históricas e científicas fundadas em documentos autênticos e informações verídicas. Obra executada por indicação e sob o patronato do sr. ministro do Interior dr. J. J. Seabra pelo dr. J. B. de Lacerda, diretor do mesmo museu. Acompanhada de numerosas fotogravuras inseridas no texto. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1905.

LACERDA, J. Batista de. O micróbio patogênico da febre amarela. Trabalho lido perante a Academia Nacional de Medicina e apresentado ao Congresso Médico Pan-Americano de Washington pelo dr. João Batista de Lacerda. *Annaes da Academia de Medicina do Rio de Janeiro*, 1891-92, t. 57. Rio de Janeiro: Cia. Typographica do Brazil: 1891, p. 269-375.

LACERDA, João Batista de. *A simbiose do bacilo icteróide com um bolor*: focalização da febre amarella no interior dos domicilios. Communicações lidas perante a Academia Nacional de Medicina do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: Typ. Leuzinger, 1900.

LACORTE, José Guillherme. *O vírus da poliomielite e a vacina Salk*. Rio de Janeiro: [s.n.], 1958.

LACORTE, José Guilherme; VILLELA, Gilberto Guimarães. O líquido cephalo-racheado na febre amarella. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, supl. n. 2, p. 62-4,1928.

LAIGRET, J. Sur la vaccination contre la fièvre jaune par le vírus de Max Theiler. *Bulletin de l'Office International d'Hygìene Publique, P*aris, tome 26, n. 6, p. 1078-82, 1934.

LATOUR, Bruno. *Les microbes*: guerre et paix suivi de irréductions. Paris: Editions A. M. Métailié, 1984.

LATOUR, Bruno. *Science in action*. Harvard University Press, 1987.

LATOUR, Bruno. Le théâtre de la preuve. In: SALOMON-BAYET, Claire (Org.). *Pasteur et la revolution pastorienne*. Paris: Payot, 1986. p. 335-85.

LEE, Chung Keel; CARUANA, Jackie Fornier; DELLEPIANE, Nora. *Assessment of acceptability in principle of yellow fever vaccine by Biomanguinhos, Fiocruz, for supply to UN agencies*: 24-27 August, 1999. Relatório da Missão.

LEMOS, Fernando Cerqueira. Contribuição à história do Instituto Bacteriológico 1892-1940. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 14 de novembro de1954. (Número especial.)

LENT, Herman. *O massacre de Manguinhos*. Rio de Janeiro: Avenir, 1978.

LESER, Eduardo. 20 Anos de Bio-Manguinhos. *Jornal de Bio-Manguinhos*, n. zero, setembro de 1996.

LIMA, Nísia Trindade. *Um sertão chamado Brasil*. Rio de Janeiro: IUPERJ/UCAM, 1999.

LIMA, Nisia Trindade; BRITTO, Nara, Salud y nación: propuesta para el saneamiento rural. Um estudio de la Revista Saúde (1918-1919). In: CUETO, Marcos (Ed.). *Salud, cultura y sociedad en América Latina*: nuevas perspectivas históricas. Lima: Instituto de Estudios Peruanos/Organizacion Panamericana de la Salud, 1996.

LINTZ, Alcides; PARREIRAS, Decio. *Notas e estudos epidemiológicos sobre a febre amarela*: 1928-1930. Niterói: O Cruzeiro, outubro de 1930.

LLOYD, Wray. L'emploi d'un virus cultivé associé à l'immunserum dans la vaccination contre la fièvre jaune. *Bulletin de l'Office International d'Hygiène Publique*, Paris, t. 27, n. 12, p. 2365-8, 1935.

LLOYD, Wray; THEILER, M.; RICCI, N. I. Modification of the virulence of yellow fever virus by cultivation in tissues in vitro. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene,* Great Britain, v. 29, n. 5, p. 481-529, fev. 1936.

LOPES Oscar de Souza. Desenvolvimento da vacina contra a febre amarela em cultura de tecido: resultado de produção em cultura de células. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE. *Cinqüentenário da introdução da cepa 17D no Brasil*. Rio de Janeiro, 15 -19 maio 1988. Fundação Oswaldo Cruz/ Bio-Manguinhos, p. 253-9.

LOPES, Oscar de Souza; GUIMARÃES, S. S. D. de A.; CARVALHO, R. de. Studies on yellow fever vaccine. I: quality control parameters. *Journal of Biological Standardization,* 15, p.323-9, 1987.

LÖWY, Ilana. Epidemiology, immunology and yellow fever: the Rockefeller Foundation in Brazil, 1923-39. *Journal of the History of Biology*, n. 30, p. 397-417, 1997a.

LÖWY, Ilana. La Mission de l'Institut Pasteur à Rio de Janeiro: 1901-1905. In: MORANGE, M. *L'Institut Pasteur*, contribution à son histoire. Paris: La Découverte, 1991. p. 195-279.

LÖWY, Ilana. *Le prémier scandale du sang contaminé*, 1937-1942: le virus de l'hépatite et la vaccination de la fièvre jaune. Apresentado à Casa de Oswaldo Cruz em 2000. Mimeografado.

LÖWY, Ilana. Representação e intervenção em saúde pública: vírus, mosquitos e especialistas da Fundação Rockefeller no Brasil. *História, Ciências, Saúde — Manguinhos*, v.3, p. 647-77 , nov. 1998/ fev. 1999.

Löwy, Ilana. "Science de périphérie et science de métropole: la fièvre jaune à Rio et la Mission de l'Institut Pasteu". Paris, s. n., s. d. (mimeo).

LÖWY, Ilana. Who/what should be controlled? Opposition to yellow fever campaign in Brazil 1900-39. In: CUNNINGHAM, Andrew; ANDREWS, Bridie (Orgs.). *Western medicine as contested knowledge*. Manchester: Manchester University Press,1997b. p. 124-46.

LÖWY, Ilana. Yellow Fever in Rio de Janeiro and the Pasteur Institute Mission (1901-1905): the transfer of science to the periphery. *Medical History*, 34, p. 144-63, 1990.

LUTZ, Adolfo; MACHADO, Astrogildo. Viagem pelo rio São Francisco e por alguns de seus afluentes entre Pirapora e Juazeiro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,* t. 7, fasc. 1, p. 5-50, 1915.

LUZ, Madel Therezinha. A saúde e as instituições médicas. In: GUIMARÃES, Reinaldo (Org.). *Saúde e medicina no Brasil*: uma contribuição ao debate. Rio de Janeiro: Graal, 1978.

MACEDO, Carlyle Guerra de. *Notas para uma história recente da saúde pública na América Latina*. Brasilía: Escritório de Representação da Organização Pan-Americana de Saúde no Brasil, 1997.

MANN, George F. Thermostability of yellow fever vaccines. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE.

Cinquentenário da introdução da cepa 17D no Brasil. Rio de Janeiro, 15-19 maio 1988. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/ Bio-Manguinhos,1988. p. 260-6.

MARCHEWSKY, Renato. A tissue culture yellow fever vaccine. Monkey safety test. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE. *Cinquentenário da introdução da cepa 17D no Brasil*. Rio de Janeiro, 15-19 maio 1988. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/Bio-Manguinhos,1988, p. 245-52.

MARCHEVSKY, R. S. et alii. Phenotypic analysis of yellow fever virus derived from complementary DNA. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 52, p. 70-80, 1995.

MARCHOUX, E. Febre amarela e malária em Vera Cruz e no México. *Imprensa Médica*, 14, n. 4, p.67-9, fev. 1906.

MARCHOUX, E.; SALIMBENI, A. A espirilose das galinhas. *O Brazil-Medico*, n. 43, p. 423-7, 15 nov. 1903.

MARCHOUX, E.; SALIMBENI, A. O garrotilho. *O Brazil-Medico*, 17, n. 38, p. 373-4, 08 out. 1903.

MARCHOUX, E.; SALIMBENI, A. T.; SIMOND, P.-L. A febre amarela. Relatório da Missão Francesa constituída pelos srs. Marchoux, Salimbeni e Simond. *O Brazil-Medico*, 17I, n. 48, p. 473-96, 22 dez. 1903.

MARCHOUX, E.; SALIMBENI, A. T.; SIMOND, P.-L. La fièvre jaune: rapport de la Mission Française. *Annales de L'Institut Pasteur*, v. 17, p. 569-80, 1903.

MARCHOUX, E.; SIMOND, P.-L. Etudes sur la fièvre jaune. Deuxième mémorie de la Mission Française à Rio de Janeiro. *Annales de L'Institut Pasteur*, v. 20, p. 16-40, 1906.

MARCHOUX, E.; SIMOND, P.-L. Etudes sur la fièvre jaune. Quatrième mémoire de la Mission Française à Rio de Janeiro. *Annales de L'Institut Pasteur*, v. 20, n. 3, p. 161-205, mar. 1906.

MARCHOUX, E; SIMOND, P-L. Etudes sur la fièvre jaune. Troisième mémoire de la Mission Française à Rio de Janeiro. *Annales de L'Institut Pasteur*, v. 20, p. 104-48, 1906.

MARQUES DA CUNHA, A. Muniz J. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, supl. n. 5, 1929.

MARTINEZ, Carlos Dotres; MACHADO, Gladys Fallat; TORRES, Eric Martinez; SABATELLA, Roberto Carpio; HERNANDEZ, Eulogio; CONCEPCION, Manuel Roje. Algunos aspectos clínicos durante la epidemiologia de dengue hemorrágico en Cuba. *Cadernos de Saúde Pública*, 3, 2, p. 148-57, abr./jun.1987. (Número especial sobre o dengue.)

MARZOCHI, Keyla Belzízia Feldman. Dengue, a mais nova 'endemia de estimação'? *Cadernos de Saúde Pública*, 3, 2, p.137-41, abr./jun. 1987. (Número especial sobre o dengue.)

MATHIS, C.; SELLARD S. A. W.; LAIGRET, J. Sensibilité du *Macacus rhesus* au virus de la fièvre jaune. *Comptes rendus des séances de L'Academie des Sciences*, t. 186, n. 9, p. 604-6, 27 fev. 1928.

MÉDICI, André Cézar. Financiamento da saúde. *Boletin de La Oficina Sanitaria Panamericana*, v. 103, n. 6, p. 571-98, dez. 1987.

MEEGAN, J. International aspects of yellow fever prevention. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE. *Cinquentenário da introdução da cepa 17D no Brasil*. Rio de Janeiro, 15-19 maio 1988. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/ Bio-Manguinhos,1988, p. 219-31.

MERHY, Emersom. *A saúde pública como política:* um estudo de formuladores de políticas. São Paulo: Hucitec, 1992.

MÉRRIEUX, Charles. *Le virus de la découverte*. Avec la collaboration de Louise L. Lambrichs. Paris: Éditions Robert Laffont, 1988.

MILLER, Patricia J. *An illustrade history of the Liverpool School of Tropical Medicine*, 1898-1998. Liverpool: Liverpool School of Tropical Medicine, 1998.

MITCHEL, Violaine S.; PHILIPOSE; NALINI, M.; SANFORD, Jay P. (Orgs.). *The Children's Vaccine Initiative*. Achieving the vision. Committee on the Children's Vaccine Initiative: planning alternative strategies towards full U.S. participation. Washington, D.C.: National Academy Press/Institute of Medicine, 1993b.

MOLLARET, Pierre. *Le traitement de la fièvre jaune*. Paris: Librairie J. B. Baillière et Fils, 1936.

MONATH, Thomas P. Epidemic yellow fever in Nigeria, 1986-1988. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE. *Cinquentenário da introdução da cepa 17D no Brasil*. Rio de Janeiro, 15-19 maio 1988. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/Bio-Manguinhos,1988. p. 27-39.

MONATH, Thomas P. Yellow fever vaccines: the success of empiricism, pitfalls of application, and transition to molecular vaccinology. In: PLOTKIN Stanley A.; FANTINI, Bernardino (Eds.). *Vaccinia, vaccination, vaccinology.* Jenner, Pasteur and their successors. International Meeting on the History of Vaccinology. December, 6-8, 1995. Marnes-la-Coquette, Paris, France. Paris: Elsevier, 1996. p. 157-82.

MONATH, Thomas P. Yellow fever: Victor, Victoria? conqueror, conquest? Epidemics and research in the last forty years and prospects for the future. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 45, 1, p. 1-43, 1991.

MONTEIRO, J. Lemos. Notas e observações sobre a febre amarela experimental. Comunicação feita à IV Conferência Sul-Americana de Microbiologia, Patologia e Hygiene. *Archivos de Hygiene*, Rio de Janeiro, ano 3, n. 2, p. 141-50, set. 1929.

MONTEIRO, J. Lemos. Sobre a possibilidade de um diagnóstico bacteriollógico da febre amarela. *O Brasil-Medico*, ano 43, n. 19, p. 514-21,11 maio 1929.

MORANGE, Michel. *A history of molecular biology.* Cambridge: Harvard University Press, 1998.

MOULIN, Anne-Marie (Org.). *L' aventure de la vacination.* Librairie Arthème Fayard, 1996.

MUSEU NACIONAL. *João Batista de Lacerda*: comemoração do centenário de nascimento, 1846-1946. Rio de Janeiro: Departamento de Imprensa Nacional, 1951. (Publicações avulsas, n. 6.)

NASIDI, Abdulsalami. Yellow fever control: the Nigerian experience. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE. *Cinquentenário da introdução da cepa 17D no Brasil.* Rio de Janeiro, 15-19 maio 1988. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz /Bio-Manguinhos,1988. p. 40-64.

NEIVA, Arthur. *Condições sanitárias do estado de São Paulo.* Conferência Internacional de Emigração - Roma, 1924. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1941.

NEIVA, Arthur. Formação de raça de hematozoário do impaludismo resistente à quinina. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,* v. 2, 1910.

NEIVA, Arthur. *O Instituto Oswaldo Cruz.* Conferências de Arthur Neiva na Sociedade de Hygiene e Microbiologia de Buenos Aires. [s.n.], nov.1915.

NEIVA, Arthur. *Necrológio do professor Adolpho Lutz:* 1855-1940. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1941.

NEIVA, Arthur. A obra de Oswaldo Cruz e sua projeção na medicina brasileira. In: RIBEIRO, Leonildo. *Medicina no Brasil.* Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1940.

NEIVA, Arthur. Oswaldo Cruz. Conferência realizada em São Paulo no Instituto Histórico, sob o patrocínio da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo. *Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia,* São Paulo, ano 5, v. 2, fev. 1917.

NEIVA, Arthur. Uma nova espécie de anophelina brazileira, *Myzomya tibiamaculata. O Brazil-Medico*,1906.

NICOLAU, Alberto Romeu. Produção da vacina anti-amarílica. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE. *Cinquentenário da introdução da cepa 17D no Brasil.* Rio de Janeiro, 15-19 maio 1988. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/ Bio-Manguinhos,1988. p.168-9.

NOGUCHI, Hideyo et alii. *Experimental studies in yellow fever in Northern Brazil.* Nova York: The Rockefeller Institute for Medical Research, 1924. (Monografia n. 20.)

NORMAN, J. E.; BEEBE, G. W.; HOOFNAGLE, J. H.; SEEFF, L. B. Mortality follow-up of the 1942 epidemic of hepatitis B in the US Army. *Hepatology,* n. 18, p. 790-7, 1993.

OLIVEIRA, Antonio Rodopiano de. Aspectos operacionais da vacinação antiamarílica. (Dep. de Controle e Erradicação de Superintendência de Campanhas/SUCAM). In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE. *Cinquentenário da introdução da cepa 17D no Brasil.* Rio de Janeiro, 15-19 maio 1988. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/ Bio-Manguinhos,1988. p. 170-9.

OLIVEIRA, Benedito T.; COSTA, Renato da Gama-Rosa; PESSOA, Alexandre de Souza; BRAZIL, Liana Vital. Processo de formação do *campus* de Manguinhos (1900-2000). In*: Anais do VI Seminário de História da Cidade e do Urbanismo.* Natal, out. 2000.

OLIVEIRA, Marcos. Carta do diretor. *Jornal Bio-Notícias* - Informativo do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, n. 7, fev. 2000.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Resolução* WHA/27.57. Assembléia Mundial de Saúde./Organização Mundial de Saúde, maio 1974.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Pro Saluti Novi Mundi: Historia de la OPS. *Boletín de La Oficina Sanitaria Panamericana*, v.113, n. 4 e 6, nov./dez. 1992.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Seminario sobre Métodos e Administración en Programas de Vacunación*. 10-16 nov. 1968. Montevideo, Uruguay:, 1969.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. Programa Especial para Vacinas e Imunização. *O impacto do programa ampliado de imunização e a iniciativa de erradicação da poliomielite nos sistemas de saúde nas Américas*. Relatório final à Comissão Taylor. OPAS, mar.1995.

OTTO, Moritz; NEUMANN, R. O. *Hygienisches aus Brasilien*. Separatabdruck aus der Hygienischen Rundschau, n. 22, 1904.

PACKARD, R. M.; GADELHA, Paulo. A land filled with mosquitos: Fred L. Soper, The Rockefeller Foundation and *Anopheles gambiae* invasion in Brazil. *Parasitologia,* Roma, v. 36, n. 1 e 2, p. 197-213, ago. 1994.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION/ WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Metting on modernization on the yellow fever vaccine production techniques*. Washington, D. C., 12-14 jan. 1981.

PAN-AMERICAN HEALTH ORGANIZATION/ WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Meeting to Develop Guidelines and Protocols for the Production of Yellow Fever Vaccine in Cell Cultures*. Washington, D.C., 21-3 fev.1984.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION/ WORLD HEALTH ORGANIZATION. *A Symposium on Yellow Fever*. Belem, Brazil, April 18-22, 1980. (Sponsored by PAHO, Instituto Evandro Chagas & Academia Brasileira de Ciências.)

PAULA, Sérgio Góes de; ALVES, Andréa Moraes; PINTO, Lúcia. *A campanha do anopheles gambiae no Brasil*. Relatório parcial da pesquisa. Casa de Oswaldo Cruz, 1990. Trabalho não publicado.

PEARD, Julyan G. Medicina tropical en el Brasil del siglo XIX: la Escuela Tropicalista Bahiana, 1860-1890. In: CUETO, M. (Ed.). *Salud, cultura y sociedad en América Latina*. Lima: IEP/ Organización Panamericana de la Salud, 1996. p. 31-52.

PEARD, Julyan G. *The Tropicalist School of Medicine of Bahia*, Brazil, 1869-1889. Michigan: Columbia University/Dissertation Information Service, 1992.

PENIDO, J. C. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, supl. n. 2, 1928.

PENNA, Belisário; NEIVA, Arthur. Viagem científica pelo norte da Bahia, sudoeste de Pernambuco, sul do Piauí e de norte a sul de Goiás. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, t. 8, n. 30, p. 74-224, 1916.

PENNA, H. A. *Diário de laboratório do dr. Henrique A. Penna*. Rio de Janeiro, 1942, 1943. Texto datilografado. (Encadernado em 1 v.)

PENNA, H. A. Leishmaniose visceral no Brasil. *O Brazil-Medico,* n. 46, 1934.

PENNA, H. A. New technique for aseptic removal of chick embryo from egg. *American Journal of Tropical Medicine,* Baltimore, MD, v. 19, n. 6, p. 589-92, 1939.

PENNA, H. A. *Production of 17D yellow fever vaccine*. Reimpresso por World Health Organization, Geneve, 1956, p. 67-90. (Monograph Series, 30.)

PENNA, Henrique de Azevedo. "Preparation du vaccin antiamarile 17D" In: SMITHBURN et alii. *La vaccination antiamarile*. Geneve: OMS, 1956. (Série Monografic, 30.)

PEREIRA, Aquiles de Andrade. *Produção descentralizada de medicamentos essenciais no Instituto de Tecnologia em Fármacos do Rio de Janeiro*: um diagnóstico estratégico de sua implementação Rio de Janeiro, 1995. Dissertação (Mestrado em Administração Pública) - Escola Brasileira de Administração Pública/Fundação Getúlio Vargas.

PETTIT, Auguste. Rapport sur la valeur immunisant des vaccines employés contre la fièvre jaune et le valeur therapeutique du sérum antiamaril. *Bulletin de L'Academie de Médecine,* n. 105, p. 522-7, 1931.

PETTIT, Auguste; STEFANOPOULO, Georges J. Utilization du sérum antiamaril d'origine animale pour la vaccination de l'homme. *Bulletin de L'Academie de Médecine*, 3. série, n. 110, p. 67-76, 1933.

PLESSET, Isabel R. *Noguchi and his patrons*. Cranbury, New Jersey: Associated University Presses, 1980.

PICKELS, E. G. Apparatus for rapid, sterile removal of chick embryos from eggs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, New York, v. 50, n. 2, p. 224-8, 1942.

PRATA, A. *Carlos Chagas:* coletânea de trabalhos científicos. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 1981.

PRESTES, Anita L. *A Coluna Prestes*. São Paulo: Brasiliense, 1990.

QUINTO Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia. *Rio de Janeiro*, [s.n.t.], 1903. 2 v.

REED, L. J.; MUENCH, H. Simple method for estimating fifty per cent endpoint. *American Journal of Hygiene,* Landcaster, v. 27, n. 3, p. 493-7, 1938.

REED, Walter; CARROL, James; AGRAMONTE, Aristides. A etiologia da febre amarela. Nota adicional 2. *Revista Medica de S. Paulo*, p. 123-130, 1901.

RIBAS, Emilio. Profilaxia da febre amarela. *O Brazil-Medico*, 15 set. 1903, n. 35, p. 343-7; 22 set.1903, n. 36, p. 353-7; 01 out.1903, n. 37, p. 363-4; 08 out.1903, n. 38, p. 374-6; 15 out. 1903, n. 39, p. 383-4.

RIBEIRO, Leonídio. *Medicina no Brasil*. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1940.

RICE, C. M.; GRAKOUI, A.; GALLER, R.; CHAMBERS, T. J. Transcription of infectious yellow fever RNA from full-lenght templates produced by in vitro ligation. *New Biology*, 1989, 1, p. 285-96.

RICE, C. M.; LENCHES, E. M.; EDDY, S. R. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. *Science*, 1985, 229: p. 726-33.

RICKARD, E. R.The organization of the viscerotome service of the Brazilian Cooperative Yellow Fever Service. *American Journal of Tropical Medicine*, Baltimore, MD, v. 17, n. 2, p. 163-90,1937.

RISI, João Baptista. Varíola. *Separata dos Archivos de Hygiene*, Rio de Janeiro, v. 29, t. único, dez. 1968.

ROCHA LIMA, Henrique da.O diagnóstico post-mortal de febre amarela. *Folha Medica,* ano 7, p. 169-71, 01 ago 1926.

Rocha Lima, Henrique da. Da importância prática das lesões do fígado na febre amarela. *Rev. Med.* Hambourg, Berlim, v.2, n. 2, p. 336-7, 1921.

ROCHA LIMA, Henrique da. Zur pathologischen Anatomie des Gelbfiebers, *Verhandl. d. deutsch path. Gesellsch*., Iena, 1912, p. 163-82.

ROCHA LIMA, Henrique da. Zur pathologisch-anatomischen Diagnose des Gelbfiebers. *Arch. f. Schiff & Trop. Hyg*., Leipzig, 16, Beih. 1, p. 192-99, 1912.

ROUBAUD, E.; STEFANOPOULO, G. Recherches sur la transmission par la voie stégomyenne du virus neurotrope murin de la fièvre jaune *Bulletin de la Societé de Pathologie Exotique,* Paris, t, 26I, p. 305-9, 1933.

SALOMON-BAYET, C. S. (Org.). *Pasteur et la revolution pastorienne*. Paris: Payot, 1986.

SANARELLI, G. Etiologia da febre amarela. O *Brazil-Medico*, ano XI, n. 24, p. 209-20, 22 jun.1897.

SANARELLI, G. Etiologia e patogenia da febre amarela. *Annaes da Academia de Medicina do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro: Typ. Leuzinger, 1897, t. 63

SANARELLI, G. L'immunité et la sérothérapie contre la fièvre jaune. *Annales de L'Institut Pasteur*, 11. année, n. 9, p. 753-66, out. 1897.

SANARELLI, G. Primeiras experimentações sobre o emprego de ser um curativo e preventivo da febre amarela. *Revista Médica de São Paulo,* ano 1, n. 2, p. 21-7, 15 mar. 1898 (Conferência lida perante a Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, em 8 de março de 1898.)

SANGLARD, Giselle. *Entre os salões e o laboratório*: mecenato privado e práticas científicas no Instituto Oswaldo Cruz, 1930-1950. Projeto de doutorado submetido ao Programa de Pós-Graduação em História da Ciência da Saúde da Casa de Oswaldo Cruz, 2001. Mimeografado.

SANTOS, C. N. Duarte dos; POST, P. R.; CARVALHO, R.; FERREIRA, H.; RICE, C. M.; GALLER, R. Complete nucleotide sequence of yellow fever virus vaccine strains 17DD and 17D-213. *Virus Research*, 35, p. 35-41, 1995.

SANTOS, Luiz Antonio de Castro. *Power ideology and public health,* 1889-1930. Cambridge: Harvard University, 1987. Mimeografado.

SANTOS, Sérgio Gil Marques dos. *Estado, ciência e autonomia*: da institucionalização à recuperação de Manguinhos. Dissertação de mestrado. Rio de Janeiro, 1999. Instituto de Filosofia e Ciências Sociais (IFICS)/Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

SANTOS FILHO, Lycurgo. *História geral da medicina brasileira.* São Paulo: Hucitec/Edusp, 1991. 2 v.

SAWIER, Wilber A. *International Health Division.* A history of the activities of the Rockefeller Foundation in the investigation and control of yellow fever. p. 35-50.

SAWYER, W. A., BAUER, J. H.; LORING Whitman. The distribution of yellow fever immunity in North America, Central America, The West Indies, Europe, Asia and Australia, with special reference to the specificity of the protection test. *American Journal of Tropical Medicine*, Baltimore, MD, n. 17, p. 137-61, mar. 1937.

SAWYER, W. A.; KITCHEN, S. F.; LLOYD, Wray. Vaccination against yellow fever with immune serum and virus fixed for mice. *The Journal of Experimental Medicine*, New York, ano 55, v. 1, p. 945-69, 1932.

SAWYER, W. A.; KITCHEN, S. F.; LLOYD, Wray. Vaccination of humans against yellow fever with immune serum and virus fixed for mice. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine,* New York, v. 29, n.1, p. 62-4, 1931.

SAYER, Wilbur A.; LLOYD, Wray. The use of mice in test of immunity against yellow fever. *Journal of Experimental Medicine*, v. 54, p. 533-5,1931.

SAWYER, W. A.; LLOYD, W.; KITCHEN, S. F. Preservation of yellow fever virus. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, New York, v. 50, n. 2, p.1-13, 1929.

SCLIAR, Moacyr. *Oswaldo Cruz*: entre micróbios e barricadas. Rio de Janeiro: Relume Dumará/Rioarte, 1996.

SEEFF, L. B. et alii. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. *N. Engl J. Med.*, Massachusets, v. 316, n.16, p. 965-970, 16 abr. 1987.

SELLARDS, A. W. The Pfeiffer Reaction with Leptospira in yellow fever. *American Journal of Tropical Medicine*, Baltimore, MD, 7, p. 71-95, 1927.

SELLARDS, A. W.; HINDLE, E. The preservation of yellow fever virus. *British Medical Journ*al, London, v.1, p. 713-4, 28 abr. 1928.

SERVIÇO NACIONAL DE FEBRE AMARELA. *Resumo das atividades do Serviço Nacional de Febre Amarela durante o ano de 1949.*

SERVIÇO NACIONAL DE FEBRE AMARELA. *Manual de instruções técnicas e administrativas do Serviço Nacional de Febre Amarela.* 5. ed. Rio de Janeiro: SNFA,1946.

SEVCENKO, Nicolau. *A Revolta da Vacina*: mentes insanas em corpos rebeldes. São Paulo: Brasiliense, 1984.

SEVERO, Otávio Pinto. La erradicación del *Aedes aegypti* en el Brasil. Evolución y éxito de una gran campaña. *Bol. Ofic. Sanit. Panamericana*, ano 38, n. 1, p. 1-12, 1959.

SHANNON, R. C.; WHITMAN, L.; FRANÇA, Mario. The demonstration of naturally acquired yellow fever infection in jungle mosquitoes by bite and inoculation. *Science*, v. 88, n. 2274, p. 110-1.

SHANNON, R. C.; WHITMAN, L.; FRANÇA, Mario. Yellow fever virus in jungle mosquitoes. *Science,* v. 8, p.110-1, jul.1938.

SIGAUD, José Francisco Xavier. *Du climat et des maladies du Brésil.* Paris: Masson, 1844.

SILVA, Luiz Fernando Ferreira da. Adolfo Lutz. In: ANTUNES, J. L. F et alii. *Instituto Adolfo Lutz:* 100 anos do laboratório de saúde pública. São Paulo: Secretaria de Estado de Saúde/Instituto Adolfo Lutz/ Editora Letras & Letras, 1992. p. 157-204.

SMITH, G. Joan. Our man in Manaus. *The University of Liverpool Recorder*, n. 71, p. 4-6, abr. 1976.

SMITH, H. H.; PENNA, H. A. ; PAOLIELO, A. Situation de la fièvre jaune au Brésil. *L'Office International d'Hygiène Publique.* Bulletin Mensuel. Paris, v. 30, n. 6, p.1205-8, jun 1938.

SMITH, H. H.; PENNA, H. A.; PAOLIELO, A. Yellow fever vaccination with cultured virus (17D) without immune serum. *American Journal of Tropical Medicine*, Baltimore, MD, v. 18, n. 5, p.437-68, set. 1938.

SMITH, Theobald. Hideyo Noguchi. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 5, p. 877-84, 1929.

SMITHBURN et alii. *La vaccination antiamarille.* Geneve: OMS, 1956.

SODRÉ, A. A. Azevedo; Couto, M. *Das gelbfieber.* Viena: Alfred Holder, 1901.

SOPER, Fred L. The geographical distribution of immunity to yellow fever in man in South America. *American Journal of Tropi cal Medicine*, Baltimore, MD, v. 17, n. 4, p.457-511, jul. 1937.

SOPER, Fred L. Progressos realizados nos estudos e combate da febre amarela entre a IX e a X Conferências Sanitárias Panamericanas 1934-1938. *Separata dos Archivos de Hygiene,* ano 9, n.1, p. 3-25, fev.1939.

SOPER, Fred L. *Summary of activities of the Yellow Fever Service of Ministry of Education of Brazil.* Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1939.

SOPER, Fred L. Vacinação contra a febre amarela no Brasil, de 1930 a 1937. *Separata dos Archivos de Hygiene,* Rio de Janeiro, v. 7, n. 2, p. 379-90, nov. 1937.

SOPER, Fred L. *Ventures in world health:* the memoirs of Fred Lowe Soper. John Duffy, ed. Washington.D.C.: Pan American Health Organization, 1977.

SOPER, Fred L. The yellow fever situation in Brazil. Reprinted from*:* *Bulletin Mensuel de l'Office International d'Hygiène Publique*, v. 30, n. 6, p. 1205-8, jun. 1938. (Retirado da Fábrica de Vacinas, separata 2.)

SOPER, Fred L. et alii. Yellow fever without *Aedes aegypti*. Study of a rural epidemic in the Valle do Chanaan, Espírito Santo, 1932. *American Journal of Hygiene*, Landcaster, v. 18, p.555-87, 1933.

SOPER, Fred L., FROBISHER JR., M.; KERR, J. A.; DAVIS, N. C. Studies of distribution of immunity to yellow fever in Brazil: postepidemic survey of Magé, Rio de Janeiro, by complement-fixation and monkey-protection tests. *Journal of Preventive Medicine,* v. 6, p. 341-77, 1932.

SOPER, Fred L.; RICKARD, E. R.; CRAWFORD, P. J.The routine post-mortem removal of liver tissue from rapidly fatal yellow fever cases for the discovery of yellow fever foci. *The American Journal of Hygiene*, Landcaster, 19, v.3, p. 549-66, 1934.

SOPER, Fred L; SMITH, H. H. Vaccination with virus 17D in control of jungle yellow fever in Brasil. *Third International Congress of Tropical Medicine and Malaria*., Transactions, Amsterdam, v. 1, p. 295-313, 24 set./ 01 out. 1938.

SOPER, Fred L.; SMITH, H. H. Vacinação contra a febre amarela no Brasil de 1930 a 1937*. Archivos de Hygiene*, Rio de Janeiro, v.7, n. 2, p. 379-390, nov.1937.

SOPER, Fred L.; SMITH, H. H. Yellow fever vaccination with cultivated virus and immune and hyperimmune serum. *American Journal of Tropical Medicine*, Baltimore, MD, v.18, p. 111-34, 1938.

SOPER, Fred L.; SMITH, H. H.; PENNA, H. A. Yellow fever vaccination. Field results as measured by the mouse protection test and epidemiological observations. In: THIRD INTERNATIONAL CONGRESS FOR MICROBIOLOGY, 3, New York, September, 2 - 9 1939. *Report of the proceedings …* New York, 1940. p. 351-3.

SOPER, Fred L.; WILSON, D. Bruce. Species eradication: pratical goal of species reduction in the control of mosquito-born disease. *Journal of National Malaria Society*, n. 1, p. 5-24, 1942.

SOPER, Fred L.; WILSON, Bruce D.; LIMA, S.; ANTUNES, W. S. *The organization of nation wide anti-Aedes aegypti measures in Brazil.* New York: The Rockefeller Foundation, 1943.

STEFANOPOULO, G. J. Sur la vaccination contre la fièvre jaune. *Bulletin de la Societé de Pathologie Exotique,* Paris, t. 29, n. 4, p.359-60, 1936.

STEPAN, Nancy. *Gênese e evolução da ciência brasileira*: Oswaldo Cruz e a política de investigação científica e médica. Rio de Janeiro: Artenova, 1976.

STEPAN, Nancy. The interplay between socio-economic factors and medical science: yellow fever research, Cuba and the United States. *Social Studies of Science*, v. 8, 1978, p. 397-423.

STOKES, Adrian; BAUER, Johannes H.; HUDSON, N. Pail. Experimental transmission of yellow fever to laboratory animals. *The American Journal of Tropical Medicine*, Baltimore, MD, v. 8, 1928, p. 103-64.

STOKES, A.; BAUER, J. H.; HUDSON, N. P. Transmission of yellow fever to *Macacus rhesus,* a preliminary note. *Journal of the American Medical Association*, v. 90, p. 253-4, 1928.

STRODER, George (Org.). *Yellow fever.* Nova York: Mc Graw Hill,1951.

SÜSSEKIND, Flora. *O Brasil não é longe daqui*. O narrador e a viagem. São Paulo: Companhia das Letras, 1990.

TAYLOR, Carl et alii. *O impacto do Programa Ampliado de Imunização e a iniciativa de erradicação da poliomielite nos sistemas de saúde nas Américas.* Relatório final da Comissão Taylor. Washington, D.C.:Organização Pan-Americana da Saúde/Programa Especial para Vacinas e Imunização, março de 1995.

THEILER, Arnold, Sir. *5th and 6th reports of the Director of Veterinary Research*. Union of South Africa: Department of Agriculture, 1918. p. 1-164.

THEILER, Max. Suscetibility of white mice to virus of yellow fever. *Science,* Washington D.C., v. 71, n.1840, p. 367-9, 1930.

THEILER, Max. Studies on the action of yellow fever virus in mice. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology,* Liverpool, v. 24, p. 249-72, 1930.

THEILER, W. Max ; RICCI, N. I. Modification of the virulence of yellow fever virus by cultivation in tissues in vitro. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene,* London, n. 29, p. 481-529, 1936.

THEILER, Max; SELLARDS, A. W. Immunological relationship of yellow fever as it occurs in West Africa and in South America. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, Liverpool, v. 32, n. 4, p. 449-60, 1928.

THEILER, Max; SMITH, H. H. L'emploi du sérum hyperemmun de singe dans la vaccination humaine contre la friève jaune. *Bulletin de l'Office International de Hygiène Publique,* Paris, tome 28, n. 12, p. 2354-7, 1936.

THEILER, Max; SMITH, H. H. The effect of prolonged cultivation in vitro upon the pathogenicity of yellow fever virus. *Journal of Experimental Medicine*, New York, n. 1, p. 767-786, jan. 1937.

THEILER, Max; SMITH, H. H. The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization. *Journal of Experimental Medicine*, New York, n. 1, p. 787-800, jan. 1937.

THEILER, Max ; WHITMAN, L. Danger of vaccinating with neurotropic yellow fever virus alone. *Bull. Mens. Office International d'Hyg. Publique*, Paris, n. 27, p. 1.342-7, jul. 1935.

TORRES, C. Magarinos. Dégénerescence oxychromatique dans le foie de *Macacus rhesus* et *M. cynomolgus*, accompagnant les lésions typiques de la fièvre jaune expérimentale; son absence dans le foie de singes non inoculés. *Comptes rendus des séances de la Societé de Biologie,* Paris, t. 2 , p. 1669-71, 1928.

TORRES, C. Magarinos. L'importance de la dégénerescence oxychromatique des cellules du foie chez *Macacus rhesus* inoculé avec le virus brésilien de la fièvre jaune. *Comptes rendus des séances de la Societé de Biologie,*Paris, t. 2, p. 1671-2, 1928.

TORRES, C. Magarinos. Inclusions intranucléaires et necrobiose chez *Macacus rhesus* inoculé avec le virus de la fièvre jaune. *Comptes rendus des séances de la Societé de Biologie*, Paris, t. 2, p. 1655-6, 1928.

TORRES, C. Magarinos. Inclusions nucléaires acidophiles (dégénerescence oxychromatique) dans le foie de *Macacus rhesus* inoculé avec le virus brésilien de la fièvre jaune. *Comptes rendus des séances de la Societé de Biologie*, Paris, t. 2, p. 1344-5, 1928.

TORRES, C. Magarinos. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, supl. n. 2, 1928.

TORRES, C. Magarinos. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, supl. n. 6, 1929.

TORRES, C. Magarinos. Microscopic changes in yellow fever. *Arquivos do V Congresso Internacional de Microbiologia.* Rio de Janeiro, 17-24 de agosto de 1950. Rio de Janeiro, v. 1, p. 459-66, 1958.

TORRES, C. Magarinos. On importance, in post mortem diagnosis of yellow fever, of microscopic lesions described by Rocha Lima and Hoffmann. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,* v. 19, n. 1, p. 13-18, 1926.

TORRES, Teophilo. *La campagne sanitaire au Brésil*. Paris: Société Generale d'Impression, 1913.

VALLERY-RADOT, René. Pasteur e Pedro II. Conferência realizada no Instituto Histórico e Geográfico Brasileiro, a 11 de setembro de 1929. *Revista do Instituto Histórico Geográfico Brasileiro*, t. 106, v. 160, p. 397-411, 1930.

VALLERY-RADOT, René. *A vida de Pasteur*. Rio de Janeiro: Casa Editora Vecchi, 1951.

VENTURA, Roberto. *Estilo tropical*. História, cultura e polêmicas literárias no Brasil. São Paulo: Companhia das Letras, 1991.

WASDIN, E. Yellow fever: its nature and cause. *Journal of the American Medical Association*, p. 867-75, 06 out. 1900.

WHITMAN, Loring. Failure of *Aedes aegypti* to transmit yellow fever cultured virus (17D). *American Journal Tropical Medicine*, Baltimore, MD., ano 19, v. 1, p. 19-26, jan. 1939.

WHITMAN, Loring. The response to yellow fever in nonsusceptible rabbit. *Journal of. Immunology,* Baltimore, MD, n. 29, p. 99-110, ago.1935.

WHITMAN, Loring; ANTUNES, P. C. A. The transmission of two strains of jungle yellow fever virus by *Aëdes aegypti*. *American Journal of Tropical Medicine*, Baltimore, MD, n. 18, p.135-47, mar. 1938.

WILLIAMS, Steven C. Nationalism and public health: the convergence of Rockefeller Foundation technique and Brazilian federal authority during time of yellow fever, 1925 – 1930. In: CUETO, Marcos (Ed.). *Missionaries of science*. Bloomington University Press/Indiana University Press, 1994. p. 23-51.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Childrens Vaccine Initiative. An initiative to strengthen vaccine production and control (1995). Apud REFORMA, fortalecimento do Estado e legitimidade social: proposta de um novo modelo de gestão para Bio-Manguinhos. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1997. Mimeografado.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Childrens Vaccine Initiative. *Meeting of the Consultative Group*. Geneva: World Health Organization, 1991a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Childrens Vaccine Initiative. *Task force on situation analysis*: The CVI Mission to Brazil. Geneva: World Health Organization, maio 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Biological Standardization: forty-sixth report. *Technical Rep ort Series 872.* Geneva: World Health Organization, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Primera Reunión Técnica sobre Gerencia de Laboratorios Públicos Productores de Vacunas. *Informe final*. Caracas, Venezuela, 10 -14 julio 1995. Washington, D.C.: World Health Organization, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Sistema Regional de Vaccunas – SIREVA. *Estudio de factibilidad*. Washington, D.C.: OPAS, 1991b.